



東京女子医科大学学術リポジトリ  
<https://twinkle.repo.nii.ac.jp>

## 日米欧におけるDTC遺伝子検査の現状と課題に関する研究

著者名	杉浦 真理子
発行年	2019-03-25
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10470/00032825">http://hdl.handle.net/10470/00032825</a>

日米欧における DTC 遺伝子検査の

現状と課題に関する研究

Study on the Current Situation and Problems  
of Direct-to-Consumer Genetic Testing  
(DTCGT) in Japan, the United States and  
European Countries

2019 年 2 月

杉浦 真理子  
Mariko SUGIURA



日米欧における DTC 遺伝子検査の  
現状と課題に関する研究

Study on the Current Situation and Problems  
of Direct-to-Consumer Genetic Testing (DTCGT) in  
Japan, the United States and European Countries

2019 年 2 月

東京女子医科大学大学院医学研究科および  
早稲田大学大学院先進理工学研究科  
共同先端生命医科学専攻  
分子細胞医療研究

杉浦 真理子  
Mariko SUGIURA

# 目次

図目次	.....	iii
表目次	.....	iv
略語一覧	.....	vi
第1章	序論	
1.1	本研究の背景.....	2
1.2	研究の目的.....	3
1.3	本研究の構成.....	4
第2章	日本における遺伝子検査の現状	
2.1	DNA 塩基配列解析技術の進歩.....	8
2.1.1	遺伝子研究の歴史.....	8
2.1.2	次世代シーケンサーDNA マイクロアレイ.....	9
2.1.3	個別化医療推進による医療削減効果.....	12
2.2	遺伝子検査.....	14
2.2.1	遺伝子検査の分類.....	14
2.2.2	ACCE モデル.....	15
2.3	遺伝子疾患と保険収載.....	17
2.3.1	遺伝子疾患.....	17
2.3.2	日本における遺伝子疾患と保険収載.....	20
2.4	クリニカルシーケンス.....	31
2.4.1	日本におけるクリニカルシーケンス導入の背景.....	31
2.4.2	クリニカルシーケンスのシステム.....	33
2.4.3	がん遺伝子パネル.....	35
2.4.4	クリニカルシーケンスの有効性.....	45
2.4.5	クリニカルシーケンスの問題点.....	45
2.4.6	次世代シーケンサー等を用いた遺伝子パネル検査に基づく がん診療ガイドランス(第 1.0 版).....	51
2.4.7	米欧でのクリニカルシーケンスの現状.....	54
2.5	大規模ゲノムプロジェクト.....	56
2.6	小括.....	56
第3章	日本における DTC 遺伝子検査の現状と法規制	
3.1	目的.....	60
3.2	方法.....	60
3.3	結果.....	61
3.3.1	DTC 遺伝子検査のビジネス形態に関する調査.....	61
3.3.2	国内の DTC 遺伝子検査会社の実態.....	62
3.3.3	日本における DTC 遺伝子検査に係る法規制.....	65
3.4	考察.....	69

3.5	小括.....	71
第4章	米欧における DTC 遺伝子検査の現状と法規制	
4.1	目的.....	74
4.2	方法.....	75
4.3	結果.....	75
4.3.1	米国における DTC 遺伝子検査の現状.....	75
4.3.2	米国における DTC 遺伝子検査の法規制.....	78
4.3.3	EU における DTC 遺伝子検査の現状.....	87
4.3.4	EU における DTC 遺伝子検査の法規制.....	89
4.4	考察.....	94
4.5	小括.....	95
第5章	DTC 遺伝子検査の課題と検討	
5.1	目的.....	98
5.2	方法.....	99
5.3	結果.....	99
5.3.1	DTC 遺伝子検査の課題.....	99
5.3.2	科学的に疾患や体質に直結する可能性のあるSNPのクラス分類 .....	104
5.3.3	DTC遺伝子検査の遺伝子変異判定の評価リスク分類.....	113
5.4	考察.....	116
5.5	小括.....	120
第6章	結論（日本における遺 DTC 遺伝子検査のあり方に関する提言）	
6.1	提言.....	122
6.2	本研究の成果と意義.....	124
	引用文献.....	125
	謝辞 .....	141
	研究業績.....	142

## 図目次

図 1-1	研究のアウトライン.....	5
図 2-1	遺伝子研究の歴史.....	9
図 2-2	次世代シーケンサーの能力.....	10
図 2-3	全ゲノム解読にかかる費用の推移.....	10
図 2-4	バリエーションの種類.....	18
図 2-5	遺伝子疾患分類.....	19
図 2-6	指定難病と遺伝学的検査が保険収載されている疾患.....	21
図 2-7	がんゲノム医療中核拠点病院.....	31
図 2-8	クリニカルシーケンスのシステム.....	34
図 2-9	国内で使用されているパネル検査.....	36
図 3-1	DTC 遺伝子検査ビジネスのシステム.....	61
図 3-2	日本における DTC 遺伝子検査事業者数.....	62
図 3-3	サポートシステム.....	63
図 3-4	年齢制限.....	64
図 3-5	DTC 遺伝子検査の項目.....	65
図 3-6	項目別遺伝子数.....	65
図 3-7	DTC 遺伝子検査ビジネス 経産省指針守らず.....	69
図 4-1	日米における DTC 遺伝子検査企業社数.....	76
図 4-2	米国にて DTC 遺伝子検査を受けた人の数.....	77
図 4-3	日本と米国での DTC 遺伝子検査の項目比較.....	78
図 4-4	米国州別 DTC 遺伝子検査の規制状況.....	79
図 4-5	米国州別 政党色分け.....	79
図 4-6	米国州別 DTC 遺伝子検査事業者数.....	80
図 4-7	EU26 カ国における DTC 遺伝子検査の法規制状況.....	90
図 4-8	英国 Regional Geneticcentres(地域遺伝センター).....	93
図 5-1	ミトコンドリア DNA ハプロタイプの分布.....	112
図 5-2	一般的な疾患における遺伝子変異判定の評価リスク分類.....	114
図 5-3	悪性疾患における遺伝子変異判定の評価リスク分類.....	115

## 表目次

表 2-1	DNA マイクロアレイと次世代シーケンサーの特徴.....	11
表 2-2	個別化医療による医療費削減効果.....	13
表 2-3	遺伝子多型とワーファリン感受性.....	14
表 2-4	遺伝子検査の分類.....	15
表 2-5	体外診断用医薬品（IVD）のクラス分類.....	16
表 2-6	遺伝学的検査における ACCE.....	18
表 2-7	病的バリエーション分類.....	19
表 2-8	保険適応となっている指定難病のうち遺伝学的検査が必須の 75 疾患 .....	21
表 2-9	診療目的の遺伝学的検査が可能な単一遺伝子疾患と解析対象遺伝子 .....	22
表 2-10	がんゲノム医療連携病院.....	32
表 2-11	国内で使用されているがん遺伝子パネル検査の種類.....	35
表 2-12	Onco Prime のパネル.....	36
表 2-13	Ncc Onco Panel のパネル.....	37
表 2-14	Oncomine Target Test のパネル.....	38
表 2-15	Todai Onco Panel のパネル.....	39
表 2-16	癌腫と関連遺伝子と治療薬.....	42
表 2-17	日本で保険収載されている分子標的薬.....	44
表 2-18	偶発的/二次的所見の報告に関する ACMG 勧告.....	48
表 2-19	ACMG 偶発的/二次的所見報告の対象とされた 24 疾患 56 遺伝子 .....	49
表 2-20	CLHURC 検査で発見される可能性のある遺伝子性疾患.....	51
表 2-21	遺伝子パネル検査におけるエビデンスレベル分類（診断）.....	52
表 2-22	遺伝子パネル検査におけるエビデンスレベル分類（治療効果）.....	53
表 2-23	遺伝子パネル検査におけるエビデンスレベル分類（予後）.....	53
表 2-24	遺伝子変異とエビデンスレベル分類（一例）.....	54
表 2-25	治療薬エビデンスレベルの参考データベース.....	54
表 3-1	日本における遺伝子検査に関するガイドライン.....	66
表 3-2	日本における遺伝子診療関連学会と認定制度.....	67
表 4-1	FDA による DTC 遺伝子検査の規制対象分類.....	82
表 4-2	米国州別 DTC 遺伝子検査の規制事項.....	83
表 4-3	23and me で DTC 遺伝子検査サービスを購入可能な国一覧.....	88
表 4-4	EU26 カ国における DTC 遺伝子検査に関する法規制の状況.....	90
表 4-5	英国における医療と非医療の分類.....	93
表 4-6	米欧における遺伝子検査に関する法律.....	94



表 5-1	日米欧における医療目的の遺伝子検査に関する法規制.....	102
表 5-2	グローバルでの遺伝子検査関連指針.....	104
表5-3	科学的に疾患・体質に直結する可能性のあるSNPのクラス分類...	105
表5-4	分類A 疾患に強く関連する遺伝子 .....	105
表5-5	分類B 体質に強く関連する遺伝子.....	105
表5-6	分類C 統計学的に疾患に関連する可能性のある遺伝子.....	106
表 5-7	アルツハイマー病の原因.....	107
表 5-8	BRCA1/2 と生涯乳がん罹患率.....	109
表 5-9	BRCA1/2 と生涯卵巣がん罹患率.....	109
表 5-10	アルコール代謝に関わる遺伝子.....	111

## 略語一覽

DTCGT	Direct to Consumer Genetic Testing
DNA	Deoxyribonucleic Acid
NGS	Next Generation Sequencer
FDA	Food and Drug Administration
BRCA	Breast Cancer gene
NIH	National Human Research Institute
RNA	Ribonucleic Acid
PT-INR	Prothrombin Time–International Normalized Ratio
VKORC1	VitaminKEpoxideReductaseComplexSubunit1
CYP2C9	cytochrome P450
ACCE	Analytical validity/Clinical validity/Clinical utility/Ethical legal and social implications
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
IVD	In Vitro Diagnostics
LDT	Laboratory–Developed Test
SNP	Single Nucleotide Polymorphism
VUS	Variant of uncertain significance
ACMG	American College of Medical Genetics and Genomics
GWAS	Genome Wide Association Study
BBJ	BioBank Japan
MMB	Medical Mega Bank
NCBN	National Center Biobank Network
NHGRI	National Human Genome Research Institute
BGI	Beijing Genomics Institute
EBI	European Bioinformatics Institute
NCBI	National Center for Biotechnology Information
FFPE	Formalin F ixed Paraffin Embedded

HER2	Human Epidermal growth factor Receptor 2
TOP-GEAR	Trial of Onco-Panel for Gene-profiling to Estimate both Adverse events and Response
CTC	Circulating tumor cell
IF	Incidental Findings
SF	Secondary Findings
CLHURC	Clinical Sequence System in Hokkaido University Hospital for Cancer Individualized Medicine
CMS	Centers for Medicare and Medicaid Services
OECD	Organisation for Economic Co-operation and Development
PMI	Precision Medicine Initiative
JPHC	Japan Public Health Center
CPIGI	Council for Protection of Individual Genetic. Information
ISO	International Organization for Standardization
CMS	the Centers for Medicare and Medicaid Services
CLIA	Clinical Laboratory Improvement Amendments
CLEP	Clinical Laboratory Evaluation Program
AMA	American Medical Association
GINA	Genetic Information Non-Discrimination Act
EEOC	Equal Employment Opportunity Commission
ELSI	Ethical, Legal and Social Implications
NHS	National Health Service
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
HBOC	Hereditary Breast and/or Ovarian Cancer Syndrome
ACGT	Advisory Committee on Genetic Testing

# 第 1 章 序論

## 1.1 本研究の背景

1953年にジェームズ・ワトソンとフランシス・クリックによりDNAの二重らせん構造が発見された後50年を経て、2003年に遂にヒトの全ゲノムの解読が成し遂げられた。その後もDNAの塩基配列解析技術は進み、2005年以降次世代シーケンサー（Next Generation Sequencer:NGS）の登場によってその解析スピードは格段に早くなった。当初13年かかったヒトの全ゲノム情報の解析は現在では1日足らずで解読可能となり、いよいよゲノム医療が身近になってきたわけである。そして2015年1月、米国オバマ大統領は「Precision Medicine」に2.15億ドル投資することを発表し、個別化医療を推進することを宣言した[1]。遺伝情報から各人の疾患発症リスクを評価するなど、それぞれの体質に適応した治療法や薬剤の選択が可能となっている[2]。日本においても2018年4月より全国11カ所の中核拠点病院と100カ所の連携病院を決定して本格的ながんゲノム医療が始まっている。クリニカルシーケンスと呼ばれるそのがん診療システムでは個々のがん細胞での遺伝子変異を解析することで治療効果が推測される薬剤を検索することができる。米国ではすでに大学病院等で広く行われており、それに伴い様々な法規制や整備が整ってきている[3]。このように世界中でゲノム医療が推進されており、遺伝素因の発見と創薬を目指し、医療費の低減を目指す目的で現在注目を集めている。

そんな中、新たなビジネスが米国で出現した。DTC遺伝子検査

（Direct-to-Consumer Genetic Testing）と呼ばれるこの遺伝子検査は、従来の病院での血液を用いた医療目的の遺伝子検査とは異なり、非医療として民間企業が行なっている遺伝子検査サービスである。医療機関における遺伝子検査は専門の医師や遺伝専門家により実施されているが、DTC遺伝子検査では消費者が自分でインターネットから申し込み、口腔粘膜や、髪の毛、爪などの組織を企業に直接提供し、企業から遺伝子解析の結果を受け取るサービスとなっている。DTC遺伝子検査の特徴として、注射針による血液採取といった痛みを伴う侵襲がないため、誰でも手軽に検査を受けることができる。さらに、DTC遺伝子検査は専門の医師や遺伝専門家を介さずにインターネットのウェブサイト上から手続きが簡単にできることもあり、現在DTC遺伝子検査を受ける人の増加と共にDTC遺伝子検査ビジネスに参入してくる企業も増加の一途をたどっている。祖先のルーツや自身の体質や能力、将来起こしうる疾患を予測できるサービスが提供されており、その手軽さが受けてDTC遺伝子検査は瞬間に一般の人々の間で広がった。2018年に米国でDTC遺伝子検査を受けた人の数は2000万人にもものぼる[4]。その業界で世界最大の「23 and me」は2007年にGoogleが出資し、カリフォルニアでDTC遺伝子検査ビジネスを開始した。その後幾度となくFDAとの衝突を繰り返しながらも現在世界48カ国で販売を続けており（言語の違いのため日本での販売はない）、膨大な遺伝子情報を保有してさらなる研究開発に挑んでいる[5]。日本でも2010年頃からDTC遺伝子検査を扱う企業が増加し始め、現在では100社以上の企業がビジネスを始めている。しかし、DTC遺伝子検査は研究開発段階の検査であり、診断には至らない。一般に広く普及

するには遺伝子を扱う検査として、その規制の枠組みやシステム体制、検査の本質に至るまで未だ未成熟な検査と言わざるを得ない現状がある。日本には遺伝子検査全般を取り締まる法的規制は未だに存在せず、特に医療機関を通さないDTC遺伝子検査においては国民の究極の個人情報であるはずの遺伝子情報が、保護されないまま世界中に流出してしまっていると考えられる。米欧の多くの国ではDTC遺伝子検査は法的に規制されており、日本のように適切な規制なしで広く実施されている国はほとんどない。さらに、最近の研究では幾つかの疾患がDTC遺伝子検査の結果から診断へ直結する可能性が示唆されており、それにより専門の医師や遺伝カウンセラーの介入がないDTC遺伝子検査が医療的、倫理的に問題をもたらす可能性が考えられる。

現在、遺伝子検査はどうしたら早く安く解析できるかという時代から、どうしたら情報を正確に解釈できるかという時代へ変わってきている。その中で遺伝子検査は様々な形で急速に我々の生活の中に浸透してきており、特に非医療分野として普及しているDTC遺伝子検査においては未だ多くの課題を抱えていると言える。

## 1.2 研究の目的

現在、世界的に Precision Medicine が大きな注目を集める中で、その中心となる遺伝子検査の担う役割は非常に大きいと言える。日本でも始まったばかりのクリニカルシーケンスでは、解決していくべき課題はあるものの、今後起こりうるあらゆる問題点を想定し、その一つ一つに適切な対応をしていく準備が整えられつつある。一方で疾患の診断には当たらないからという理由で、法規制や社会的倫理的問題が指摘されているにもかかわらずその規模を拡大させている DTC 遺伝子検査においても、その他の遺伝子検査と同様に、適切な法規制や検査システムの構築が急務と考えられる。より良い遺伝子検査を行うためには、特に DTC 遺伝子検査のようなサービスを適切な形で提供するための議論を行う際、DTC 遺伝子検査に関する異なる規制やアプローチを様々な角度から検討し、各国での取り組みを比較検討することが必要不可欠である。米欧ではこれら問題に対する議論が活発に行われ、それぞれの国で様々な方法の対応策が取られてきているのに対して、日本では特に DTC 遺伝子検査に関する規制や問題点に関する報告はほとんどない。今後も拡大するであろうそれら遺伝子検査に関する多様な問題に関して日本も早急に準備する必要がある。現在までに経済産業省の委託事業で「遺伝子解析ビジネス等に関する調査事業報告」などが成されているが、消費者目線で得られる実際の情報や検査システムの評価及び検査遺伝子項目に関する評価は十分成されておらず、欧米と比較して日本独自の規制の特徴を考慮した解析も必要である。そこで本研究では、日本における DTC 遺伝子検査についてウェブサイト入手可能な情報を調査し、日米欧での DTC 遺伝子検査の実態や法規制について比較検討することで課題を明らかにすると共に、DTC 遺伝子検査にて解析される遺伝子変異について科学的疫学的エビ

デンス評価と疾患リスク評価を行って、一般人が DTC 遺伝子検査子検査結果の信頼度や科学的効果、疾患予測可能性を評価することができる遺伝子変異判定リスク分類の構築を試みる。現在、適切な法規制が存在せず、遺伝子変異判定の評価も十分なされていない現状から将来様々な混乱を招く可能性が危惧される。本研究結果より今後の日本における DTC 遺伝子検査のあり方について提言したい。

### 1.3 本研究の構成

本研究は、以下の 6 章で構成されている。

第 1 章では、序論として遺伝子研究や遺伝子検査の背景と歴史についてまとめ、近年普及してきた DTC 遺伝子検査が登場するまでの経緯を説明した。そして今後の日本における DTC 遺伝子検査のあり方について提言する目的と意義について述べた。

第 2 章では、DTC 遺伝子検査を調査するにあたって、現在日本の医療現場で実施されている遺伝子検査に関してまとめ、遺伝性疾患や遺伝子検査の分類そしてそれらの保険適用を明確にしておく必要があるため、それらを整理するとともに、最新のクリニカルシーケンスの開発から検査の保険承認、実施体制の整備、遺伝子変異評価基準について検討した。

第 3 章では、日本における DTC 遺伝子検査の現状を一般消費者が実際にアクセス可能なウェブサイト上で調査、分析するとともに、我が国における DTC 遺伝子検査に係る規制について調査・分析した。

第 4 章では、米欧における DTC 遺伝子検査の現状と法規制について調査し、特に米国での州法により異なる規制状況を詳細に調査分析した。欧州の国ごとの実施状況と規制内容の調査と合わせて、日本との相違を比較分析した。

第 5 章では、日米欧での DTC 遺伝子検査の課題を法規制の視点と検査遺伝子変異の科学的疫学的疾患リスク評価の視点より検討し、遺伝子判定リスク分類を作成した。

第 6 章では、本研究の内容をまとめて、今後の日本における DTC 遺伝子検査のあり方についての提言を述べた。

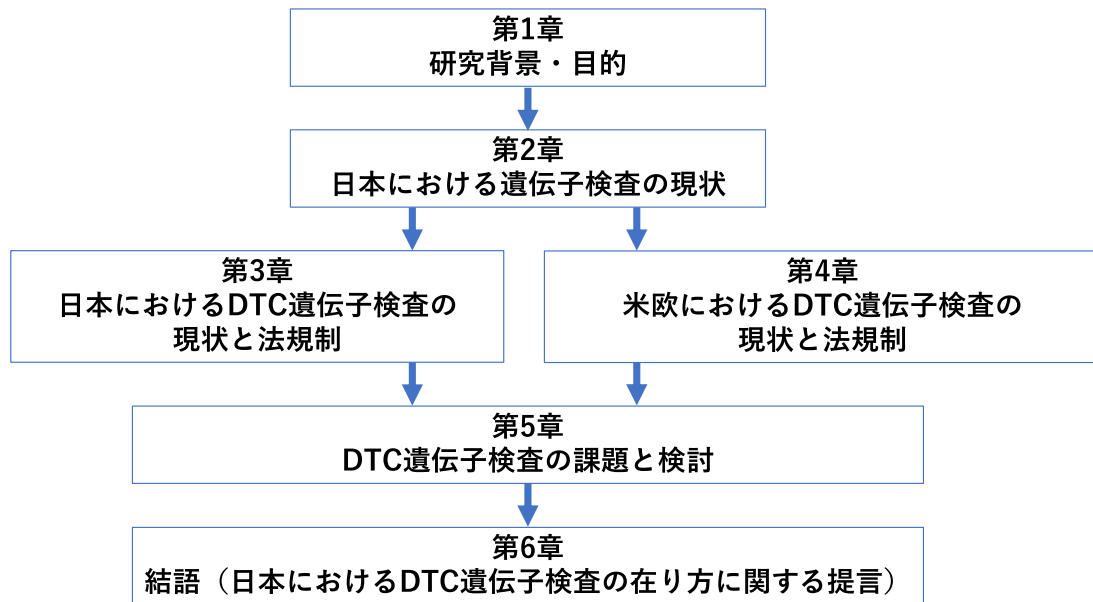


図1-1 研究のアウトライン





## 第2章 日本における遺伝子検査の現状

## 2.1 DNA塩基配列解析技術の進歩

### 2.1.1 遺伝子研究の歴史

はじめに、本研究でDTC遺伝子検査に関して詳細な分析をするにあたって、現在日本の医療現場で実施されている医療としての遺伝子検査に関して整理し、日本における遺伝子検査の中でのDTC遺伝子検査の立ち位置を明確にする必要がある。そのために遺伝子検査の本質を理解すべく、その歴史や、遺伝子検査の種類、そして検査により明らかとなる遺伝性疾患と保険収載についての説明を述べ、最新の遺伝子検査として実施されるクリニカルシーケンスについて、その整備体制、検査の保険承認状況、遺伝子変異の評価判定基準の作成について整理する。

1800年代には「遺伝」の概念は今とは異なっていた。親から子に伝わるものがあるという漠然としたものであり、両親の遺伝形質が混合されて遺伝すると言う混合遺伝説が一般的であった。そんな中、1850年にメンデルがエンドウマメの交配実験から優性、分離、独立の法則を見つけた。しかし学会はメンデルの発見を認めようとはせず、さらに50年が経過することとなる。1900年、ド・フリース、チェルマク、コレンスらによりメンデルの遺伝法則が改めて世に発表され、ここから遺伝研究が再び動き出した。メンデルの法則により、「遺伝子」の存在が明らかとなり、1871年ミーシャーによって遺伝子はDNAであることが発表された。しかし遺伝子はタンパク質からできているとする考えが根本にあったため、DNAの研究は一旦足踏み状態となる。そして1944年にアベリーがネズミの肺炎レンサ球菌を使った実験から遺伝情報は転移することを発見し「遺伝子の本体はDNA/RNA」であることを証明した。1953年には誰もが知っている「DNAの二重らせん構造」をワトソン・クリックが証明し、世界中が湧くことになる。その後も遺伝子研究は進み、1966年には遺伝暗号（アミノ酸と対応するmRNAの塩基配列）の解読が完了し、1977年にはイントロンの発見、1979年にミトコンドリアの独自の遺伝様式が発見された。そして、1981年にRNAの自己スプライシング機能が発見されると、さらに遺伝子研究の解釈が深くなっていった。そして、1980年代後半には最初のDNAシーケンサーが登場したことにより、1990年から全ヒトゲノムプロジェクトが開始された。その後DNAチップによるmtDNAの分析技術も発展し、2003年ついにヒトゲノムプロジェクトの完成が宣言された（米59% 英31% 日本6% 仏3% 独1% 中国1%）。2005年にはヒトのハプロタイプマップも発表され、同年には次世代シーケンサーが出現することとなる。この次世代シーケンサーの登場により、遺伝子検査に要する時間と費用が大幅に削減されることになり、遺伝子が研究分野のみの存在から、一般人にとっても利用可能な検査の一つとしてより身近な存在へと変貌を遂げている（図2-1）。

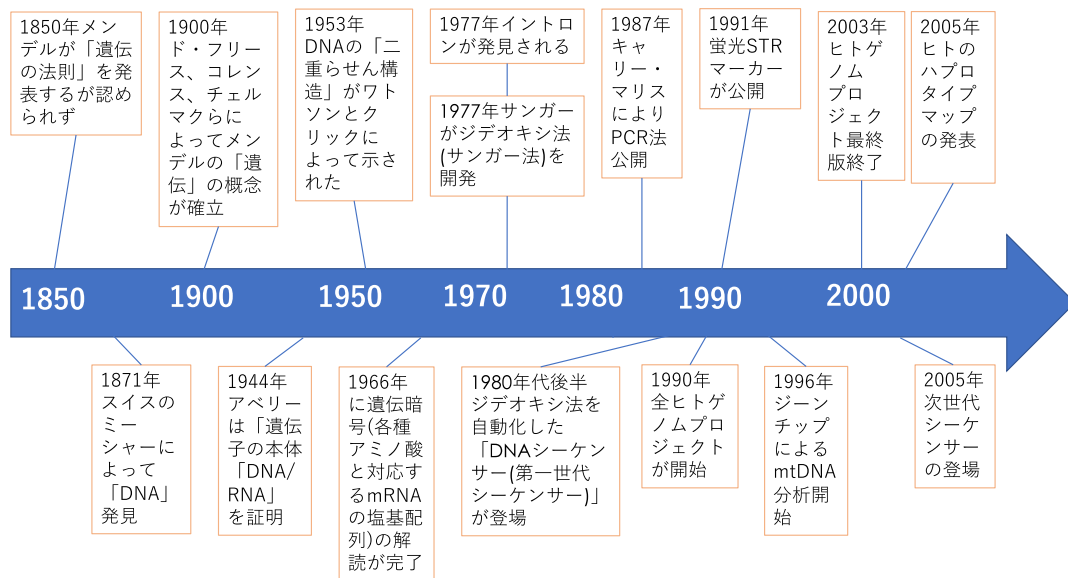


図 2-1 遺伝子研究・遺伝子検査の歴史

## 2.1.2 次世代シーケンサーと DNA マイクロアレイ

2005 年の次世代シーケンサーの登場により、遺伝子検査は一気に身近な利用可能な検査の一つとして、その存在意義を一変させた。従来型のシーケンサーでは、デオキシヌクレオチドを用いて DNA ポリメラーゼの伸長を止める方法を用いているため電気泳動を行う必要があったのに対して、次世代シーケンサーでは、機種ごとに異なったシーケンシング原理が用いられるようになったが、比較的短い DNA 長を超並列的に読み取って後から一つの配列につなぎ合わせるマッピング手法が共通しており、電気泳動を必要としなくなったことから 1 回に解析できるサンプル数が非常に多くなり、塩基配列の決定量が飛躍的に増えた (図 2-2)[6]。この画期的な技術のおかげで、それまで 13 年をかけて解読されたものが 2007 年には、一人の全ゲノムを解析するのに要した時間は約 2 ヶ月と短縮された。その後も技術の進歩は目覚ましく、2014 年頃には 1 週間程度、現在に至っては、最新型の NGS (Next Generation Sequencer) を使うことで、たった 1 日で解読することが可能になってきている。解析に係るコストを見てみると当初 30 億ドルという莫大な費用をかけて行われていたが、2007 年には 100 万ドル、昨今では 1000 ドル程度で行うことができるようになった (図 2-3) [7]。そうすると、いよいよ個人の遺伝情報を知ることが容易な時代へと突入していくことになる。

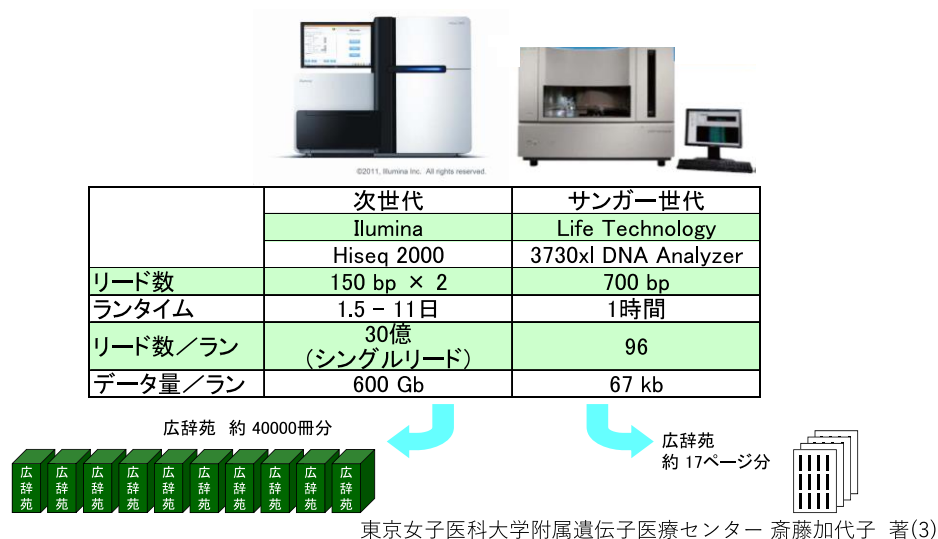


図2-2 次世代シーケンサーの能力

東京女子医科大学付属遺伝子医療センター 斎藤加代子 著[6]

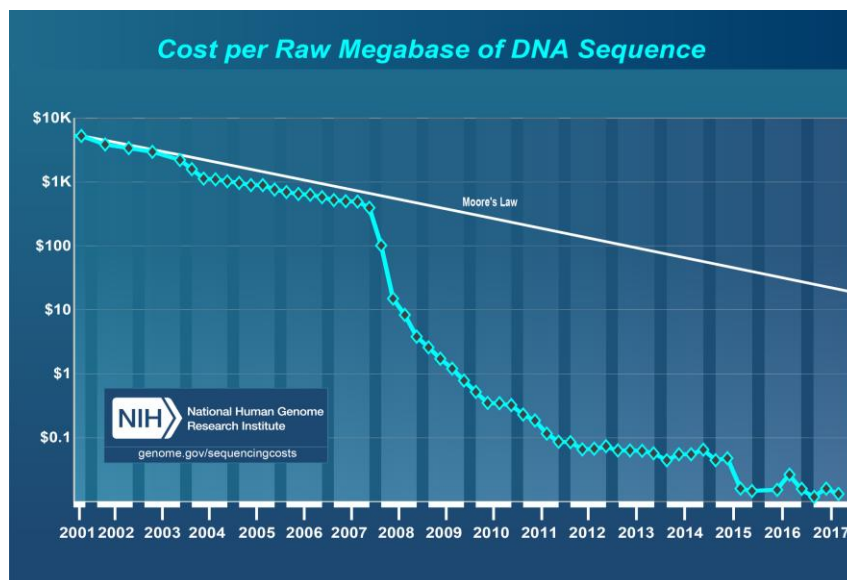


図2-3 全ゲノム解読にかかる費用の推移

NIH(National Human Research Institute) genome.gov/sequencingcosts[7]

一方、DTC遺伝子検査では、その塩基配列解析にDNAマイクロアレイ(=DNAチップ)を用いることが多い。DNAマイクロアレイは1980年代後半にStephen P.A. Fodor博士のチームによって発見された。DNAをスライドガラスなどの基盤にセッティングし、検体のDNAもしくはRNAをマイクロアレイ上のプローブと相補的に結合させることで検体に含まれる遺伝子を定量的もしくは定性的に分析する手法である。次世代シーケンサーが全ゲノム解析、全エクソーム解析に用いられるのに対して、DNAチップは対象遺伝子の変異や多形の存在を確認するのに用いられる。次世代シーケンサーは前情報なしに塩基配列以外にも様々なRNAの動きを自由に検出していくことが可能であるのに対して、DNAマイクロアレイではあらかじめゲノム配列もしくはトランスクリプトームからオリゴプローブを設計して搭載する必要がある、対象遺伝子の遺伝子配列が分かっている必要がる。そのため、次世代シーケンサーが行えるようなゲノム配列解読や新たなSNP発見といった機能は持たないが、既知の対象遺伝子に関して多数のサンプル解析をする場合には非常に有用な検査であると言える。次世代シーケンサーと比べ、少量のサンプルでより簡便にそして、低コストで検査可能というメリットがあるからだ(表2-1)[8]。

表 2-1 DNA マイクロアレイと次世代シーケンサーの特徴...

	マイクロアレイ	次世代シーケンサー
遺伝子の網羅性	高	高
新規の遺伝子	事前に配列情報が必要	前情報必要なし
データ量	MB	TB
スタート Total RNA 量	10 ng ~ (真核生物)	1 $\mu$ g ~
実験時間	1.5 日	1 週間以上
操作の簡便性	簡便	煩雑
感度	高	高
ダイナミックレンジ	5 log10	5 log10
コスト	~ 3.5 万円 / サンプル	約 15 万円/サンプル (必要な読取り深度による)

アジレント・テクノロジー(株) バイオアプリケーショングループ HP を改変[8]

次世代シーケンサーの目覚ましい発展のおかげで、そのデータを活用して DNA マイクロアレイもさらなる活躍を遂げている。さらに、DNA マイクロアレイの検査コストが抑えられるようになったため、高額な解析機器を持たない小規模な研究室でも安価な遺伝子検査を行えるようになった。このようにして、より身近な遺伝子解析検査である DTC 遺伝子検査が普及していくことになった。

これら DNA の塩基配列解析技術の進歩により、疾患関連遺伝子の研究が加速した。そして、今日のクリニカルシーケンスに用いられるがん遺伝子パネル検査に応用され、今後のがん治療の中心的存在となりつつある。これら技術の進歩がゲノム医療の推進に貢献する一方で、ビジネス的遺伝子検査いわゆる DTC 遺伝子検査の勢いをさらに強めていくこととなる。

### 2.1.3 個別化医療推進による医療削減効果

オバマ元大統領の宣言にもあったように、precision medicineに向けたゲノム医療の発展が、今後の創薬開発や疾患の新たな機序発見といったメリットを生み出す他に医療費の削減効果を期待できるとされる。そこで実際、遺伝子検査を用いたことによる医療費の削減とはどのようなものなのか例を挙げる。遺伝子的に、より個人の体質に合った薬剤、効果的な治療法を選択できるという利点から見てみると、乳がんの治療に用いられることのある分子標的治療薬のハーセプチンにおいては、医療費削減効果は27,900ドルといった見解を示す研究もある（表2-2）[9]。そして、ワーファリンといった、ごくありふれた薬剤においても、年間400ドルの削減効果が見込まれるとしている。ワーファリンはビタミンK依存性凝固因子を抑制することで、抗凝固作用を発揮する内服薬である。心原性脳塞栓症や肺塞栓症などの患者の治療や予防に用いられる。特に心房細動の患者ではそれら疾患の発症リスクが高く、ワーファリンの内服を開始する例は非常に多い。NDBオープンデータ[10]においても2003年から2004年の1年間でのワーファリン処方数は全規格・剤形で10億を超えている（規格は0.5mg/1mg/5mg患者によって使用量は異なる）。このように、ワーファリンは日本のみならず、世界各国で古くから広く使われてきた非常に使用量の多い薬剤の一つであるが、投与量は患者によって大きく異なり、その調節が難しいことでも知られている。そのため定期的にPT-INRの採血をし、凝固能を管理する必要があるのだが、血中濃度が上がり過ぎてしまうと出血傾向に陥たり、脳出血などの出血性疾患を引き起こす原因となることが危惧される。投与される患者はそれらのリスクと常に向き合っていかなければならないのである。また、食事の制限もあり、納豆などのビタミンKを多く含む食材は薬効に影響するため食べることができず、少なからず患者のQOLを下げる。

そんな中、近年ビタミンK依存性凝固因子の生成に関与するビタミンKエポキシド還元酵素（VKORC1）とワーファリンの主な代謝酵素であるチトクロームP4502C9(CYP2C9)の遺伝子多形が報告され、これらがワーファリンの治療効果に関係していることが明らかになった。VKORC1のタイプH1とH2を保有する患者ではワーファリンの必要量が少なく、タイプH7、H8、H9を保有する患者ではワーファリンの必要量が多くなるというものである（表2-3）。また、

CYP2C9の変異が認められる患者においては、ワーファリン必要量が少なく、野生型の患者においては多くなると言われている。これはCYP2C9の変異型保有者では、ワーファリンの代謝能が低いからだと言われているが、その反面出血傾向のリスクが高いのも特徴である。また、人種差も遺伝子多形の頻度に影響があるという報告があり、ワーファリン感受性が高いVKORC1のH1、H2タイプ保有者はアジア人で9割、欧米人で4割、アフリカ人で1割である。CYP2C9の変異型保有率は日本人では5%未満であり、多人種では1～20%とであるのと比較すると、総じて日本人では、ワーファリン必要量は多人種に比べて少なく済むという見解もある [11]。ワーファリンはその他の薬剤に比して投与時に細心の注意を必要とし、薬効にかなりの個人差がある薬剤であるが、このように遺伝子検査を利用することで、無駄な内服を避け、投与の目安もつけやすくなるかもしれない。無論、このような目的での遺伝子検査は現段階では行っておらず、もし検査をしたとしても保険収載もされていないため、ワーファリン1錠の薬価が10円足らずであることを踏まえると、メリットは考えにくい。だが、このような研究データが今後揃っていくことで、より安全で各人に適した個別化医療が実現することが推測される。まさに世界中が期待するPrecision Medicineへの一歩だと言えよう。

表2-2 個別化医療による医療削減効果

	ハーセプチン	グリベック	ワーファリン
適応症	乳癌	慢性骨髄性白血病	血栓塞栓症
バイオマーカー	HER過剰発現	Bcr-Abl 融合遺伝子 (フィラデルフィア染色体)	VKORC1、CYP2C9 遺伝子多型
医療上のベネフィット	有効・無効患者の層別化	有効・無効患者の層別化	至適投与量の予測
医療費削減効果（/診断/年）	27,900ドル	3,000ドル	400ドル

南雲明 薬物治療における個別化医療の現状と展望、医薬産業政策研究所リサーチペーパーシリーズ No. 56 2013年5月 改変[9]



表2-3 遺伝子多型とワーファリン感受性

遺伝子多型	ハプロタイプ等	ワーファリン感受性
VKORC1	H1, H2 / H7, H8, H9	高/低
CYP2C9	変異型 / 野生型	高/低

医薬品・医療機器等安全性情報No. 235-23-2007年4月 改変[11]

## 2.2 遺伝子検査

### 2.2.1 遺伝子検査の分類

遺伝子検査は大きく3つに分類される。生涯変わることのない遺伝情報を検査する遺伝学的検査(germline genetic testing)と、病変部位に限定した変異遺伝子情報を検査する体細胞遺伝子検査(somatic mutation testing)、そして外来性病原体の存在を検査する病原体遺伝子検査(pathogenic mutation testing)である。DTC 遺伝子検査では、生まれつき保有する遺伝情報を検査する遺伝学的検査に分類される(表 2-4)。また、遺伝学的検査は解析対象別に、主に単一遺伝病やファーマコゲノミクスの診断を行う分子遺伝学的検査と、染色体異常をみる細胞遺伝学的検査(染色体検査)、そして先天代謝異常症などの核酸ではなくアミノ酸や有機酸などを解析対象とした遺伝生化学的検査(これも遺伝学的検査に分類される)に分類される[12]。

表2-4 遺伝子検査の分類

	病原体拡散検査	体細胞遺伝子検査	遺伝学的検査
検査の対象	各種病原体	腫瘍組織などにおける体細胞変異・遺伝子発現情報	生殖細胞系列のバリエーション・多型
解析対象核酸	DNA,RNA	DNA,RNA	DNA
解析対象検体	ヒトの各種体液・組織	組織・体液中のがん細胞など	ヒトの有核細胞（白血球・頬粘膜細胞など）
変化の範囲・期間	—	腫瘍細胞などに特定の期間	全ての細胞終生
倫理・社会的課題（遺伝カウンセリングの必要性）	—	なし	あり（遺伝情報を扱う）
代表例	・子宮頸がん検診における HPV 遺伝子型検査 ・ BV-DNA,HCV-RNA など	・肺がんの分子標的治療における EGFR 変異解析 ・慢性骨髄性白血病の治療効果判定における Bcr-abl	・遺伝乳がん卵巣がん症候群の診断における BRCA1/2 解析 ・UGT1A1解析によるイリノテカンの副作用予測

日常診療のための検査値のみかた 中外医学社；2015. P602[12]

## 2.2.2 ACCEモデル

如何なる分野であっても質の良い検査は必要条件である。検査の精度を確保するためにはその試薬キットの質が重要となるが、遺伝学的検査で用いられる試薬キットには体外診断用医薬品 IVD（in vitro diagnostics）として認証を受けたものと、研究室や検査機関で開発された LDT(laboratory-developed test)の2種類がある。大多数は LDT が用いられており IVD として認証を受けている試薬はごくわずかである。IVD は3つのクラス分類がされており、遺伝子関連検査は診断情報リスクがもっとも高いとされるクラスⅢに分類される（表 2-5）[13]。諸外国には LDT による遺伝学的検査の精度を保証するための制度が存在しており[14]、日本でもそのような制度体制の構築が必要だと言えよう。その際、遺伝学的検査を安全に正しく利用できるように遺伝学的検査を科学的に評価するための ACCE モデルという概念が 2000 年に米国疾病管理予防センター（CDC）により提唱された [15]。分析的妥当性（Analytical validity）、臨床的妥当性（Clinical validity）、臨床的有用性（Clinical utility）、倫理的法的社

会的課題（Ethical legal and social implications）これら4つの頭文字をとったものであり、遺伝学的検査を実施する際に確認すべき重要項目である。

まず分析的妥当性とは、再現性の高い検査が行われているかを検証しようとするものである。次に臨床的妥当性、これは検査の結果と疾患の間の関連性が確立しているかどうかの検証となる。感度、特異度、陽性的中率、陰性的中率、遺伝型と表現型の関係に基づいて評価する。そして臨床的有用性とは、診断後に予防や治療につなげることができるかの検証である。臨床上のメリットがあることが重要となる。最後に、倫理的法的社会的影響であるが、差別やプライバシーの損害に当たらないかの検証をする。これら一連の検証作業を推奨するのがACCEモデルである（表2-6）[16]。このようなシステムを用いて、より安全で患者の利益を損なわない遺伝子検査を実施することができるよう、新たな法規制を設けたりガイドラインを制定したりと、ACCEモデルを用いて世界中で議論がなされるようになった。しかし日本においてはその制度作りが遅れをとっており、民間企業で普及しつつあるDTC遺伝子検査等を正しく監視していく必要がある為、今後ACCEモデルのような基準に沿って制度を整えていくことが急務と考えられる。

表 2-5 体外診断用医薬品（IVD）のクラス分類

クラス分類	①リスク分類の考え方②規制の枠組	例
クラスⅠ	①国内外で一般的なものとして認知されている校正用標準物質が存在するものであって体外診断用医薬品に製造管理及び品質管理の一環として行う比較的容易であると認められるもの（一般用検査薬以外） ②承認・認証不要（届出/自己認証）	・血液検査用アンチトロンビンⅢキット ・血液・尿検査用カルシウムキット ・プロテインS（プロテインS活性） ・コリンエステラーゼ ・トリプシノーゲン2
クラスⅡ	①クラスⅢ以外の一般用検査薬（OTC） ①クラスⅠ、Ⅲ以外クラスⅡ ②登録認証機関による認証（認証基準に適合するものに限る）	・亜鉛 ・クロール ・総ヨウ素 ・抱合ビルリビン
クラスⅢ 遺伝子関連検査	①体外診断用医薬品を疾病の診断等に使用した際、その診断情報リスクが比較的大きく、情報の正確さが生命維持に与える影響が大きいと考えられるもの ②大臣による認証（総合機器による審査）	・UDP グルクロン酸転移酵素（UGT1A1）遺伝子多形 ・ウィルムス腫瘍-1遺伝子（WT1）mRNA ・肝チトクロームP450ジェノタイプ（CYP2D6,CYP2C19等）解析

「遺伝子診療 はてな book」堤 正好 著[14]

表 2-6 遺伝学的検査における ACCE

分析的妥当性 (Analytical validity)	検査法が確立しており、再現性が高い結果が得られうるなど 精度管理が適切に行われる。
臨床的妥当性 (Clinical validity)	感度、特異度、陽性的中率、陰性的中率、遺伝型と表現型の 関係などの情報に基づいて評価される。
臨床的有用性 (Clinical utility)	検査の対象となっている疾患の遺伝子レベルの診断がつけ られることにより、適切な予防法や治療法に結びつけること ができる。
倫理的・法的・社会的課題 (Ethical, legal and social implications)	得られた遺伝情報が差別につながらないか、プライバシーは 守られているか

ベストプラクティスガイドラインをもとに作成[16]

## 2.3 遺伝子疾患と保険収載

### 2.3.1 遺伝子疾患

日本では「遺伝子疾患」というと、世代を超えて血縁関係のあるものに代々伝わるような疾患を連想しがちだが、実際は遺伝子の解析により、ヒトの標準塩基配列との相違＝多様体（バリエント）が見られるものを遺伝子疾患と呼ぶ。人の遺伝学的多様性は塩基配列の変化によって生まれるものであるが、大きく分けると、DNA量が変化するものと変化しないものの2つに分かれる。その程度により病的なものからそうでないものまで様々である。大きな変化の見られるもの、例えば、ダウン症候群のように、染色体が1本増えているものから、SNP（Single Nucleotide Polymorphism）のように、たった一つの塩基が他のものに置換されたり、欠失や挿入されているような極わずかな変化を起こしているだけのものもある（図2-4）。塩基配列変化の大小と表現型の間には少なからず関連があるが、必ず比例するというわけではなく、変化を起こす場所にもよるため一概には言えない[17]。しかし、元来遺伝学的な多様性は生物の進化の過程で重要であったと考えられ、生存競争に勝ち残るための重要な手段である。人類もまた、塩基配列を微妙に変化させながら現在の姿をなしていると言える。したがって多様体が見つかったからといって必ずしもそれが病的な意義をなすとは限らない。多様体に病的な意義があるか否かの判定が重要となるわけである。得られた多様体の情報は専門家により、文献やデータベースを用いて解析が行われ、疾患リスクのレベル分類がなされる（表2-7）[18]。

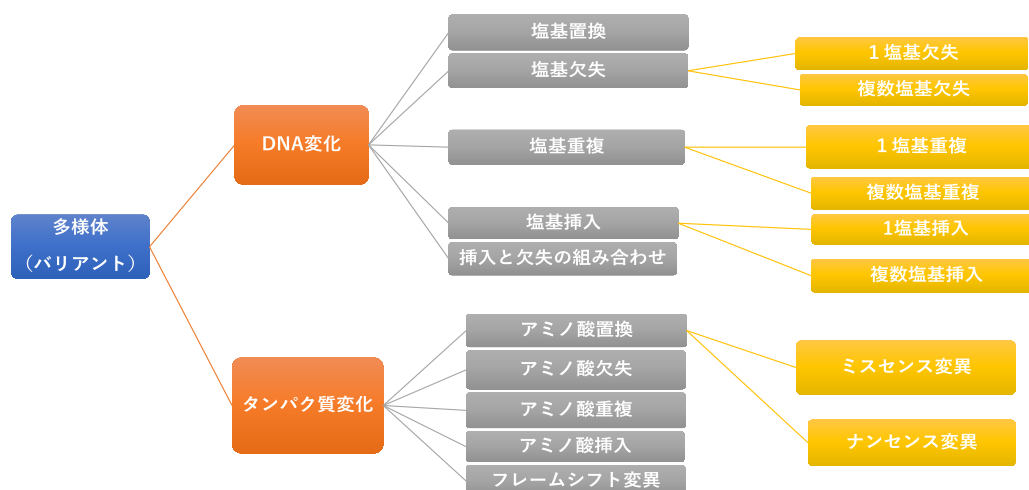


図 2-4 バリエントの種類

Hum Mutat 2016; 37: 564-569. をもとに作成

表2-7 病的バリエント分類

バリエント	内容
①Pathogenic variant	疾患原因である
②Likely pathogenic variant	90%以上の確かさで疾患原因である
③Variant of uncertain significance(VUS)	判断がつかない
④Likely benign variant	90%以上の確かさで疾患原因ではない
⑤Benign variant	疾患原因ではない

ACMG Standards And Guidelines [17] をもとに作成

現在解明されている遺伝子変異が関与する疾患（genetic disease）には、様々な環境要因や遺伝的要因が原因となる多因子疾患と血縁者に代々伝わっていく単一遺伝病や染色体異常、ミトコンドリア異常といったhereditary diseaseがある（図2-5）[19]。genetic diseaseのうち約60%が多因子疾患で染色体異常は2%、単一遺伝子疾患は0.3%と言われている [20]。日本においてはこれらの区別が曖昧なことが多く、「遺伝病」として一括りにされることが多い。がんは一般的には多因子疾患に分類されるがそのうち5～10%は家族性のものがあり、これらは単一遺伝疾患に含まれる。また、hereditary disease の発病原因遺伝子の

ことを「責任遺伝子」と呼ぶのに対して、生活習慣病のように、様々な遺伝子因子と環境因子が複雑に組み合わさることで発症するとされている多因子疾患に関する遺伝子を「疾病感受性遺伝子」と呼び区別している。疾病感受性遺伝子の影響でそれぞれ疾患罹患のリスクが1.3%上がる程度の微妙な影響力とされ、正常にも存在するSNPなどがその代表と言える [21]。責任遺伝子と感受性遺伝子ではその発症率は全く異なり、その議論で混同することのないようにしなければならない。DTC遺伝子検査では、SNP (=一塩基多型) から様々な疾患予測がなされている。現在、DTC遺伝子検査で予測することが試みられている疾患は、単一遺伝子病のように明らかに遺伝子の一部が欠損したり増えたりといった疾患から、高血圧や糖尿病といった生活習慣病、または、がんのような環境因子の影響が大きいと言われているようなものに至るまで様々である。遺伝子の一部に変化をきたすことが原因で疾患につながるものまで全て含めると、多くの疾患が遺伝子の影響を受けているということがわかる。

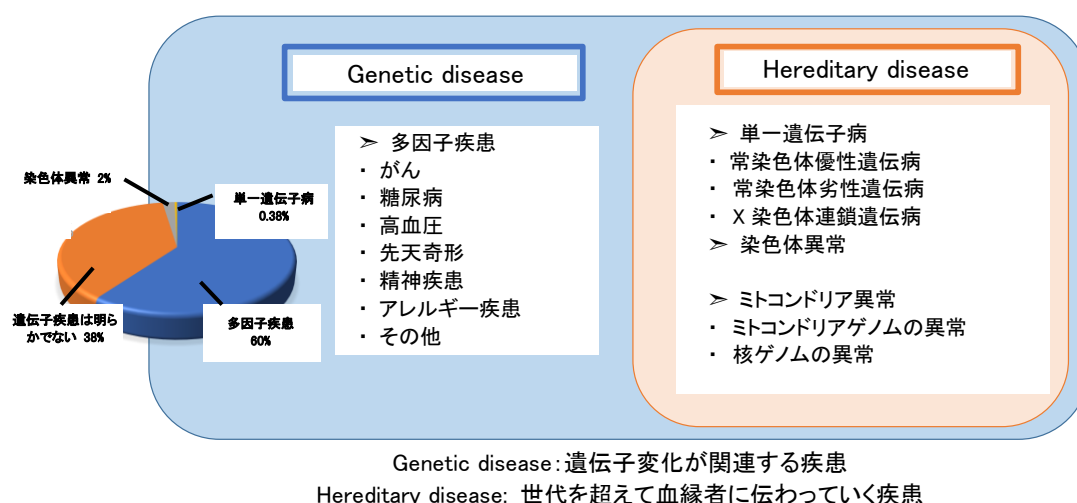


図2-5 遺伝子疾患分類

「遺伝子診療」羽田明 著 [19]をもとに作成

### 2.3.2 日本における遺伝子疾患と保険収載

現時点で、日本国内において診断のための遺伝学的検査が保険診療でカバーされている疾患は 75 疾患であり、それ以外の多くの遺伝子変異が関わる疾患に対しては診断に必要な遺伝子検査が保険収載されていない。表 2-8 に現在保険適用となっている遺伝学的検査が必須の 75 疾患を示す [22]。それぞれの遺伝子において検査の保険点数は検査の処理の難易度により決められており、青字で記載の疾患は検査の処理が容易なため保険点数は 3880 点、黄色字の処理が複雑なものは 5000 点、赤字の処理が極めて複雑なものは 8000 点となる。難病に指定されている疾患は現在 331 疾患あり、そのうち単一遺伝病が 188 疾患含まれている。これらに関しては遺伝子検査が診断に重要な要素となることは言うまでもないが、その中で、遺伝学的検査が保険収載されているものはわずか 60 疾患にとどまる (図 2-6) [23]。患者数は少ないが単一遺伝子病が数千から一万種類存在することを考えると、極めて少ないと言える。表 2-9 に診療目的の遺伝学的検査の受託が可能な単一遺伝子疾患と解析対象遺伝子の一覧を示す [24]。

また、遺伝学的検査以外の体細胞遺伝子検査が必要となる疾患に関してはさらに保険収載されているものは少ないため (BCR-ABL-1mRNA, KRT19mRNA, WT1mRNA, FIP1L1-PDGFR $\alpha$  融合遺伝子, EGFR 遺伝子) その費用は高額となる。特にがん細胞における遺伝子変異解析は分子標的治療薬や免疫チェックポイント阻害剤の適応を決定する情報をもたらす可能性が高いと考えられるが未だ保険収載されておらず、自由診療もしくは研究においてクリニカルシーケンスとして実施されており、多くの課題を有している。

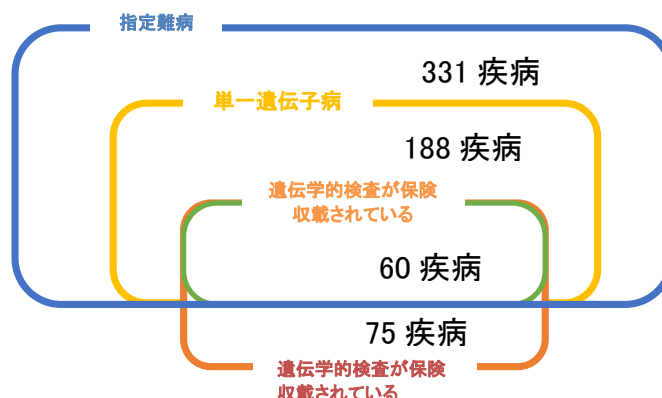
表 2-8 保険適応となっている遺伝学的検査が必須の 75 疾患

(ア) PCR法、DNAシーケンス法、FISH法又はサザンブロット法による場合に算定できるもの デュシェンヌ型筋ジストロフィー、ベッカー型筋ジストロフィー、 福山型先天性筋ジストロフィー、脊髄性筋萎縮症、ハンチントン病 栄養障害型表皮水疱症、家族性アミロイドーシス、先天性QT延長症候 (イ) PCR法による場合に算定できるもの 球脊髄性筋萎縮症、 網膜芽細胞腫、甲状腺髄様癌 (ウ) ア、イ、及びエ以外 筋強直性ジストロフィー、先天性難聴 フェニルケトン尿症、ホモシスチン尿症、シトルリン血症(1型)、アルギノコハク酸血症、イソ吉草酸血症、HMG血症、複合カルボキシラーゼ欠損 症、グルタル酸血症1型、MCAD欠損症、VLCAD欠損症、CPT1欠損症、隆起性皮膚線維肉腫、先天性銅代謝異常症 メーブルシロップ尿症、メチルマロン酸血症、プロピオン酸血症、メチルクロトニルグリシン尿症、MTP(LCHAD)欠損症、色素性乾皮症、ロイス ディー ツ症候群、家族性大動脈瘤・解離、神経有棘赤血球症、先天性筋無力症候群、 (エ) 別に厚生労働大臣が定める施設基準に適合しているものとして地方厚生(支)局長に届け出た保険医療機関において検査が行われる場合に算 定できるもの ライソゾーム病(ムコ多糖症I型、ムコ多糖症II型、ゴーシェ病、ファブリ病及びポンペ病を含む。)、脆弱X症候群、 プリオン病、クリオピリン関連周期熱症候群、神経フェリチン症、先天性大脳白質形成不全症(中枢神経白質形成異常症を含む。)、環状20番染色体 症候群、PCDH19関連症候群、低ホスファターゼ症、ウィリアムズ症候群、アペール症候群、ロスムンド・トムソン症候群、ブラダー・ウィリ症候 群、1p36欠失症候群、4p欠失症候群、5p欠失症候群、第14番染色体父親性ダイソミー症候群、アンジェルマン症候群、スミス・マギニス症候群、 22q11.2欠失症候群、エマヌエル症候群、脆弱X症候群関連疾患、ウォルフラム症候群、高IgD症候群、化膿性無菌性関節炎・壊疽性膿皮症・アクネ 症候群、先天異常症候群、 原発性免疫不全症候群、ペリー症候群、クルーゼン症候群、ファイファー症候群、アントレー・ビクスラー症候群、タンジール病、先天性赤血球形 成異常性貧血、若年発症型両側性感音難聴、尿素サイクル異常症、マルファン症候群、エーラスダンロス症候群(血管型)、遺伝性自己炎症疾患、エプ スタイン症候群	
<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <b>D006-4 遺伝学的検査</b>            1 処理が容易なもの 3,880点            2 処理が複雑なもの 5,000点            3 処理が極めて複雑なもの 8,000点            下線のあるものは、難病指定以外のもの         </div>	

<https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000188411.html> 平成 30 年診療報酬点数

平成 30 年診療報酬点数をもとに作成をもとに作成[23]

青字：7 疾患      黄字：42 疾患      赤字：26 疾患



多くの遺伝子変異に関わる疾患に必要な医学的検査の大半は保険収載されていないのが現状

図2-6 指定難病と遺伝学的検査が保険収載されている疾患

「ゲノム医療実現推進に関する平成 29 年の取り組み状況」をもとに作成[23]



表 2-9(a) 診療目的の遺伝学的検査が可能な単一遺伝子疾患と解析対象遺伝子

疾患	遺伝子
アペール症候群	FGFR2
アラジール症候群	JAG1
アルギニノコハク酸尿症	ASL
$\alpha 1$ アンチトリプシン欠損症	SERPINA1
アンジェルマン症候群	SNRPN UBE3A
アントレー・ビクスラー症候群	FGFR2
イソ吉草酸血症	IVD
遺伝性自己炎症疾患	NLRP4、ADA2
遺伝性難聴(症候性を含む)	SLC26A4,GJB2,CDH23,OTOF,EYA1,C OCH,KCNQ4,MYO7A,MYO15A
遺伝性難聴(症候性を含む)	TECTA,POU3F4,CRYM,WFS1,ACTG1, TMPRSS3,mtDNA ,COL9A1,COL9A3
遺伝性乳がん卵巣がん症候群(HBOC)	BRCA1,BRCA2
ウィリアムズ症候群	染色体 7q11.23
ウイルソン病	ATP7B
栄養障害型表皮水泡症	7 型コラーゲン
ウォルフラム症候群	WFS1
エーラス・ダンロス症候群(血管型)	COL3A1
エマヌエル症候群	22 番染色体
エプスタイン症候群	MYH9
オクシピタル・ホーン症候群	ATP7A

表 2-9 (b)

疾患	遺伝子
小口病	SAG,GRK1
オスラー病(遺伝性出血性末梢血管拡張症)	ACVRL1,ENG
カウデン症候群	PTEN
家族性アミロイドニューロパチー トランスサイレチン型	TTR
ゲルソリン型	GSN
家族性高コレステロール血症	LDLR
家族性自律神経異常症	ELP1
家族性大腸腺腫症	APC
家族性大動脈瘤・解離	ACTA2,MYH11,MYLKTGFBR1,2 など
家族性地中海熱	MEFV
家族性低カルシウム尿性高カルシウム血症	CASR
家族性ドルーゼン	EFEMP1
カナバン(Canavan)病	ASPA
化膿性無菌性関節炎・壊疽性膿皮症・アクネ症候群	RSTPIP1
鎌状赤血球症	HBB
カルニチンパルミトイル基転移酵素 I (CPT1) 欠損症	CPT1
カルニチンパルミトイル基転移酵素 II (CPT2) 欠損症	CPT2
カルマン症候群	KAL
加齢黄斑変性	ARMS2
カーンズ・セイヤー症候群	mtDNA

表 2-9 (c)

疾患	遺伝子
環状 20 番染色体症候群	20 番染色体
眼底白点症	RDH5
キサンチン尿症	XO
偽性軟骨無形成症	COMP
ギテルマン症候群	SLC12A3
球脊髄性筋萎縮症	AR
極長鎖アシル CoA 脱水素酵素欠損症	ACADVL
近位肢節短縮型点状軟骨異形成症	REX7
筋硬直性ジストロフィー1型	DMPK
クリオピリン関連周期熱症候群	NLRP3
クリスタリン網膜症	CYP4V2
クルーゾン症候群	FGFR2
グルタル酸血症 I 型	GCDH
血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP)	ADMTS13
原発性高カイロミクロン血症	LPL
原発性高シュウ酸尿症 I 型	GCDH
原発性免疫不全症候群	症例毎に解析対象パネル設定
高 IgD 症候群	MVK
甲状腺機能異常症	TSHR
甲状腺髄様癌	FMTC

表 2-9 (d)

疾患	遺伝子
ゴーシェ病	GBA
骨形成不全症	COL1A1, COL1A2
ゴーリン症候群（基底細胞母斑症候群）	PTCH1
コルネリア・デラング症候群	NIPBL
コレステリルエステル転送蛋白（CETP）欠損症	CETP
三頭酵素欠損症（MTP）（TFP 欠損症, LCHAD 欠損症）	HADHA, HADHB など
先天異常症候群	Trisomy18, Trisomy13, Turner`s syn など
先天（若年性）網膜分離症	RS1
色素性乾皮症	XPA, XPB, XPC, XPD, DDB2, XPF, ERCC5, P OLH
シトルリン血症（Ⅰ型）	ASS1
シトルリン血症（成人発症Ⅱ型）	SLC25A13
若年発症型両側性感音難聴	ACTG1, ACTG1, COCH, KCNQ4, TECTA, TMP RSS3, WFS1
シャルコー・マリー・トゥース型 1B型	MPZ
シャルコー・マリー・トゥース型 X1型	GJB1+B65(Co32) GJB1(Co32)
ジュベール(Joubert)症候群	TMEM67
神経フェリチン症	軽鎖
神経有棘赤血球症	VSP13A
進行性家族性肝内胆汁うっ滞症 1 型	ATP8B1
新生児遷延性肺高血圧症	FOXF1
スクシニル-CoA:3-ケト酸 CoA トランスフェラーゼ（SCOT）欠損症	OXCT1

表 2-9 (e)

疾患	遺伝子
スターガルト病(網膜変性)	ABCA4
スミス・マギニス症候群	RAI1
脆弱 X 症候群,脆弱 X 症候群関連疾患	FMR1
赤色ぼろ線維・ミオクローヌス てんかん症候群(MERRF)	mtDNA
脊髄小脳失調症 1 型	ATXN1
脊髄小脳失調症 2 型	ATXN2
脊髄小脳失調症 3 型	ATXN3
脊髄小脳失調症 6 型	CACNA1A
脊髄小脳失調症 7 型	ATXN7
脊髄小脳失調症 8 型	ATXN8/ATNX8OS
脊髄小脳失調症 10 型	ATNX10
脊髄小脳失調症 12 型 t	PPP2R2B
脊髄小脳失調症 17 型	TBP
脊髄小脳失調症 31 型	BEAN
脊髄小脳失調症 歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症 (SMA)	ATN1
脊髄性筋萎縮症(SMA)	SMN1,SMN2
先天性下垂体前葉ホルモン分泌不全症(無眼球症,小眼 球症,複合型下垂体ホルモン分泌不全症,Septooptic dysplasia を含む)	HESX1,LHX3,LHX4,OTX2,POUF1F1,PRO K2,PROKR2,PROP1,SOX2,SOX3
先天性筋無力症候群	CHRNA1、CHRNA1、CHRNA1、CHRNA1、 COLQ、AGRN、LRP4、MUSK、LABM2、 RAPSN、DOK7、CHAT、SCN4A、 GFPT1、DPAGT1、ALG2、ALG14、 PLEC、PREPL
先天性クロール性下痢症	SLC26A3
先天性高インスリン血症	ABCC8

表 2-9 (f)

疾患	遺伝子
先天性 QT 延長症候群	KCNJ
先天性脊椎骨端異形成症(及びその関連疾患)	COL2A1
先天性赤血球形成異常性貧血	CDAN1 、 SEC23B 、 KIF23,KLF1,GATA1
先天性大脳白質形成不全症	PLP1 、 GJC2 、 TUBB4A 、 MBP 、 SLC16A2 、 HSPD1 、 SLC17A5 、 POLR3B 、 FAM126A 、 POLR3A 、 SOX10
先天性銅代謝異常症	ATP7B
先天性難聴	GJB2
先天性副腎皮質酵素欠損症	CYP21A2 AAAS,CDKN1C,CYP11A1,CYP11B1, CYP17A1,HSD3B2,MC2R,NNT,NROB 1,POR,STAR
ソトス症候群	NSD1
第5因子欠乏症	F5
第 14 番染色体父親性ダイソミー症候群	Chromosome14
多発性骨端異形成症 (COMP 関連)	COMP
多発性内分泌腫瘍症1型	MEN1
多発性内分泌腫瘍症2型	RET
タンジール病	A1(ABCA1)
チャージ症候群	CHD7
中鎖アシル CoA 脱水素酵素欠損症 (MCAD)	ACADM
低ゴナドトロピン性性腺機能低下	FGF8,FGFR1,GNRH1,GNRHR,KAL1,K ISS1R,PROKR2,TACR3
テイ・サックス病	HEXA
低身長症(単一遺伝子異常による)	FGFR3,GH1,GHR,GHRHR,GHSR,IGF,I GF1R,IGFALS,JAK2,SHOX,STAT5B
低ホスファターゼ症	ALP

表 2-9 (g)

疾患	遺伝子
ドウシェンヌ / ベッカー型筋ジストロフィー	DMD、MLPA シーケンシング
糖原病 1a 型	G6PC
糖原病 1b 型	G6PT1(SLC37A4)
糖原病 II 型	GAA
ニーマン・ピック病	SMPD1
尿素サイクル異常症	NAGS,CPS1,OTC,ASS,ASL,ARG1 など
ヌーナン症候群	BRAF,HRAS,KRAS,MAP2K1,MAP2K2 ,PPN11,RAF1,SOS1,SHOC2
脳腱黄色腫症	CYP27A1
嚢胞性線維症	CFTR
バース症候群	TAZ
白点状網膜炎	RLBP1
ハンチントン病	IT15(HTT)
ピアソン症候群	IT15(HTT)
PCDH19 関連症候群	PCDH19
3～ヒドロキシ-3-メチルグルタル酸血症 (HMG-CoA リアーゼ欠損症)	mtDNA
ファブリ病	GLA
ファイファー症候群	FGFR2
ファンコニ・ビッケル症候群	HMGCL
ファンコニ貧血	FANCC
VLCAD 欠損症	DMD、MLPA シーケンシング

表 2-9 (h)

疾患	遺伝子
フェニルケトン尿症	PAH,BH4,GCH1,PCBD1,PTS,QDPR,SPR
フォン・ヒッペル・リンドウ病	VHL
複合カルボキシラーゼ欠損症	VHL
副腎白質ジストロフィー	ABCD1
福山型先天性筋ジストロフィー	FKTN
プラダー・ウィリ症候群	SNPRN
プリオン病	PRNP
ブルーム症候群	BLM
プロピオン酸	PCCA,PCCB
ベックウィズ・ヴィーデマン症候群	11p15,CDKN1C
ペリー症候群	DCTN1
$\beta$ ケトチオラーゼ欠損症	ACAT1
$\beta$ -サラセミア	HBB
ホモシスチン尿症	CBS MTRR,MTR,MMACHC,MMADHC,LMBRD 1,MTHFR,MAT1A
ポンペ病	$\alpha$ GAA
マルファン症候群	FBN1,TGFBR1,TGFBR2 など
慢性進行性外眼筋麻痺症候群 (CPEO)	mtDNA
ミトコンドリア脳筋症・乳酸アシドーシス脳卒中様発作症候群 (MELAS)	mtDNA
ムコ脂質症Ⅳ型	MCOLN1
無精子症,乏精子症など	AZF



表 2-9 (i)

疾患	遺伝子
3-メチルグルタコン酸尿症Ⅱ型	TAZ
メチルクロロニルグリシン血症	MCCC1,MCCC2
メチルマロン酸血症	MMAA,MMACHC,MUT,ABCD4,HCFC1,LMBRD1,MMAB,MMASHC
メープルシロップ尿症	BCKDHA,BCKDHB,DBT,DLD
メンケス病	ATP7A
網膜細胞腫	RB1
網膜色素線条	ABCC6
網膜色素変性症	CRX1,GUCA1B,IMPDH1,
常染色体優性遺伝	NRL,PRPF3,PRPH2,RHO<ROM1,RP1,R
X連鎖劣性遺伝	P9,PRPF31,TOPORS
網膜変性	RP2,RPGR
ライソゾーム病	ABCA4
リー脳症	NPC1
レーベル遺伝性視神経症(LHON)	mtDNA
無精子症、乏精子症	mtDNA
リ・フラウメニ症候群	AZF
隆起性皮膚繊維肉腫	TP53
リンチ症候群	COL1A1-PDGFB
ルビンシュタイン・ティビ症候群	MLH1,MSH2,MSH6,PMS2,EPCAM
レット症候群	CBP(CREBBP)
	TGFBR1,TGFBR2,SMAD3,TGFB2,TGF
	B など

表 2-9 (j)

疾患	遺伝子
ロイス・ディーツ症候群	CD36
ロスムンド・トムソン症候群	RecQL4
CD36 欠損症	AR,HSD3B2,HSD17B3,NR5A1,SRD5A2,SRY,WT1
1p36 欠失症候群	1 番染色体
4p 欠失症候群	4 番染色体
46,XY 性分化疾患(精巣形成不全,アンブドロゲン不応症,Denys-Drash syndrome,Frasier syndrome)	AR,HSD3B2,HSD17B3,NR5A1,SRD5A1,SRY,WT1
5p 欠失症候群	5 番染色体
22q11.2 欠失症候群	染色体 22q11.2

青字：処理が容易なもの 3,880 点

黄字：処理が複雑なもの 5,000 点

赤字：処理が極めて複雑なもの 8,000 点

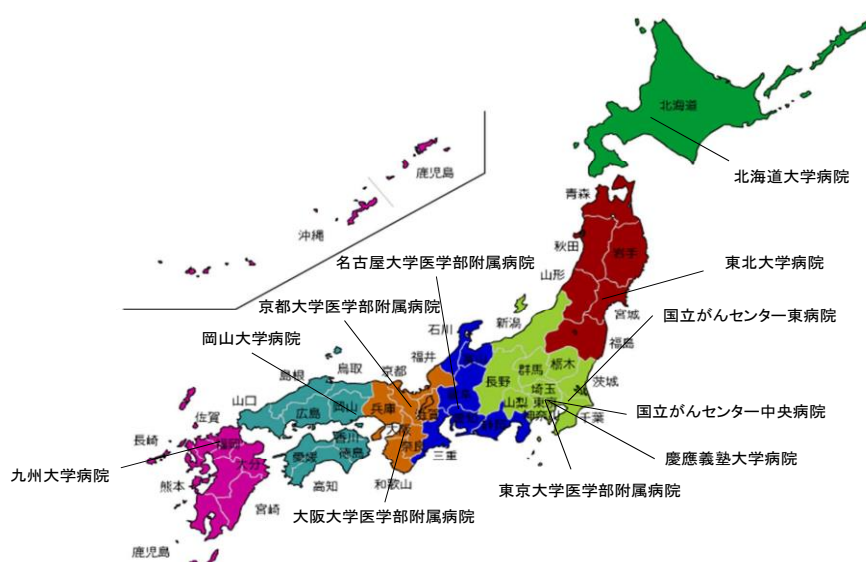
医療機関等で受託可能な単一遺伝子疾患とその解析遺伝子 野村文夫 著

## 2.4 クリニカルシーケンス

### 2.4.1 日本におけるクリニカルシーケンス導入の背景

現在、ゲノム医療の中心として最も注目を浴びているのがクリニカルシーケンスである。日本国内では2018年4月より全国11カ所のゲノム医療中核拠点病院(図2-7)と100カ所の連携病院(表2-10)が認定され、本格的にゲノム医療が開始された[25]。2019年1月には保険収載の承認が下り、それぞれの患者にとって、効果的な治療薬を推定することができ、現在適応外の承認済み医薬品の使用と該当医薬品を使用した臨床研究への参加が可能となる利点が挙げられる。今までは、がん種によって遺伝子異常が決定され、そのがん種に限って保険適用がされていた。しかし、必ずしも遺伝子変異とがん種は1対1対応しているわけではなく、様々な種類のがんに共通の遺伝子異常が見つかることがある。その場合、せっかく効果の期待できる治療薬があるにもかかわらず、それらの治療薬を使うことができなかった。そこで、クリニカルシーケンスでは、一度に多くの遺伝子変異を解析することで、様々な角度から有効な治療を探すことが可能なのである。今までは保険適応がされておらず、高額な費用がかかる問題があったが、細菌の保険収載決定により検査の普及が期待される。

がんゲノム医療中核拠点病院(11カ所)



5

図2-7 がんゲノム医療中核拠点病院

厚生労働省健康局がん・疾病対策課[29]

表2-10      がんゲノム医療連携病院

平成30年4月1日現在

北海道大学病院	札幌医科大学附属病院 北海道がんセンター	国立がん研究センター東病院	筑波大学附属病院 千葉県がんセンター 杏林大学医学部付属病院 聖マリアンナ医科大学病院 金沢大学医学部付属病院 愛知県がんセンター中央病院
東北大学病院	弘前大学医学部附属病院 宮城県立がんセンター 秋田大学医学部附属病院 山形大学医学部附属病院 福島県立医科大学附属病院 新潟大学医学部総合病院	慶應大学病院	筑波大学附属病院 埼玉医科大学国際医療センター 埼玉医科大学総合医療センター 聖路加国際病院 帝京大学医学部附属病院 東京医科大学病院 東京医療センター 東邦大学医療センター大森病院 聖マリアンナ医科大学病院 北里大学病院 東海大学医学部付属病院 新潟大学医学部総合病院 金沢医科大学病院 金沢大学医学部附属病院 木沢記念病院 浜松医科大学医学部附属病院 愛知県がんセンター中央病院 名古屋市立大学病院 三重大学医学部附属病院 神戸市立医療センター中央市民病院 島根大学医学部附属病院 長崎大学病院 宮崎大学医学部附属病院 鹿児島大学病院
国立がん研究センター中央病院	埼玉医科大学国際医療センター 千葉大学医学部附属病院 国立成育医療研究センター 順天堂大学医学部附属順天堂医院 東京医科歯科大学医学部附属病院 日本医科大学付属病院 東京慈恵会医科大学附属病院 神奈川県立がんセンター 静岡県立静岡がんセンター	大阪大学医学部附属病院	大阪国際がんセンター 近畿大学医学部附属病院 大阪医科大学附属病院 大阪市立大学医学部附属病院 関西医科大学附属病院 神戸大学医学部附属病院 兵庫医科大学病院 奈良県立医科大学附属病院
東京大学医学部附属病院	獨協医科大学病院 埼玉県立がんセンター 埼玉県立小児医療センター 帝京大学医学部附属病院 東京医科歯科大学医学部附属病院 NTT東日本関東病院 虎の門病院 国立国際医療研究センター病院 日本大学医学部附属板橋病院 がん研究会有明病院 横浜市立大学附属病院 山梨県立中央病院 山梨大学医学部附属病院 愛知県がんセンター中央病院	岡山大学病院	信州大学医学部附属病院 姫路赤十字病院 兵庫県立がんセンター 鳥取大学医学部附属病院 鳥取県立中央病院 島根大学医学部附属病院 川崎医科大学附属病院 倉敷中央病院 県立広島病院 広島大学病院 山口大学医学部附属病院 岩国医療センター 徳島大学病院 香川大学医学部附属病院 四国がんセンター 高知大学医学部附属病院
名古屋大学医学部附属病院	福井大学医学部附属病院 岐阜大学医学部附属病院 浜松医科大学医学部附属病院 静岡県立静岡がんセンター 愛知県がんセンター中央病院 名古屋市立大学病院 安城東生病院 公立陶生病院 豊橋市民病院 名古屋第一赤十字病院 名古屋第二赤十字病院 藤田保健衛生大学病院 名古屋医療センター 三重大学医学部附属病院	九州大学病院	島根大学医学部附属病院 川崎医科大学附属病院 広島大学病院 山口大学医学部附属病院 香川大学医学部附属病院 高知大学医学部附属病院 北九州市立医療センター 福岡大学病院 九州医療センター 九州がんセンター 佐賀大学医学部附属病院 佐賀県医療センター好生館 宮崎大学医学部附属病院
京都大学医学部附属病院	千葉大学医学部附属病院 富山大学附属病院 福井大学医学部附属病院 静岡県立総合病院 愛知県がんセンター中央病院 名古屋市立大学病院 三重大学医学部附属病院 滋賀医科大学医学部附属病院 京都医療センター 京都桂病院 大阪医科大学附属病院 大阪市立総合医療センター 大阪赤十字病院 神戸市立医療センター中央市民病院 和歌山医療センター 和歌山県立医科大学附属病院 倉敷中央病院 徳島大学病院 愛媛大学医学部附属病院 佐賀大学医学部附属病院		

連携病院※ 100カ所  
※連携病院は複数の中核拠点病院と連携している場合がある

厚生労働省健康局がん・疾病対策課[29]

## 2.4.2 クリニカルシーケンスのシステム

京都大学病院がんセンターでのクリニカルシーケンスの例を用いてそのシステムについて述べる（他病院での詳細はそれぞれ異なる）[26]。京都大学では2015年4月よりクリニカルシーケンスを開始しており、対象患者は①原発不明がんの診断がされていること、②希少がん（希少がんであっても胚細胞性腫瘍など標準治療の確立されているがん種は対象ならない、ただし、標準治療に不応となった場合は、その限りではない）、③標準治療に不応となったがんの3つである。クリニカルシーケンスは保険適応外の自由診療として行われるため、患者負担は¥883,980（税込）で、これには治療費は含まれない（ただし2019年1月に保険収載の承認がおりた為、この患者負担費用は今後変更となると思われる）。体調不良等で検査ができなかった場合は¥540,000が返却される。そして患者のがん組織の凍結またはホルマリン固定パラフィン包埋（FFPE）標本が必要となる。検査にかかる期間は1ヶ月程度で、検査結果には変異や増幅の認められた遺伝子の一覧が返却される。そしてその患者に効果の期待される薬剤の情報（国内承認薬＋国内未承認だが海外では承認済み薬）と国内での臨床試験、治験に関する情報が提供される（図2-8）。

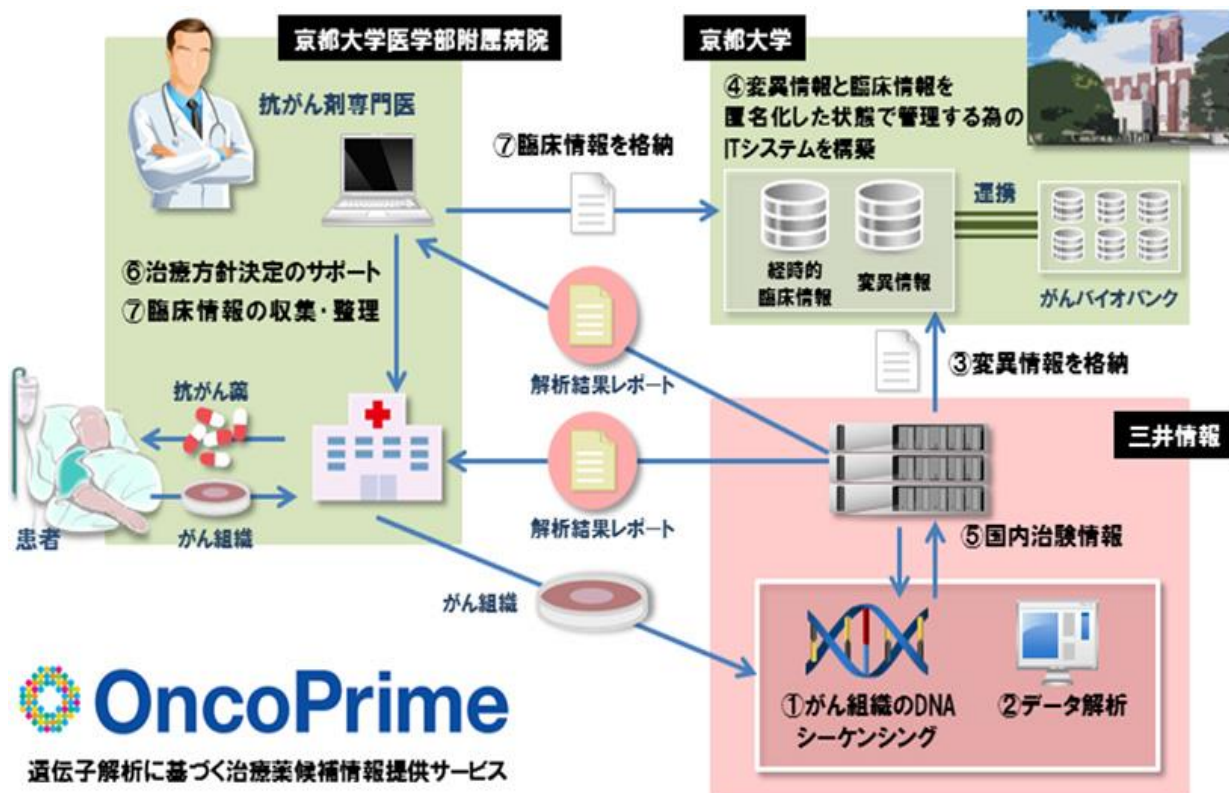


図 2-8 クリニカルシーケンスのシステム  
Onco Prime HP

#### クリニカルシーケンスの解析対象

- ① がん組織から生検や手術により採取した体細胞系列の情報
- ② 遺伝性がん家系の患者から採取した生殖細胞系列の遺伝情報
- ③ 抗がん剤の代謝に関わる生殖細胞系列の情報

#### クリニカルシーケンスの解析方法

- ① 全遺伝子をシーケンス
- ② エクソンシーケンス
- ③ ターゲットシーケンス（標的分子だけをシーケンスする等があり、各施設、及び各患者により解析方法は異なる。

## 2.4.3 がん遺伝子パネル

クリニカルシーケンスでは、がんの発症に関連するとされる数百種類の遺伝子を一度に解析することが可能であり、がん組織に生じた遺伝子変異を特定することができる。その検査のことを一般に「がんパネル検査」と呼ぶ。それぞれの検査施設で採用されているがんパネルは異なっており、検査可能な遺伝子の数や種類も様々である。表 2-11 に国内で主に使用されている主ながん遺伝子パネル検査の種類と対象遺伝子数、検査費用と使用されている医療機関についてまとめた。京都大学で採用されているものの一つは「OncoPrime」[27]というがんパネル検査である。この他にもたくさんのパネルが存在するが、日本で採用されているものとして図 2-9 に上げた 4 種類が主なものである。京都大学と同じく、名古屋大学、岡山大学、北海道大学、東北大学でも「OncoPrime」が採用されており、現在ホームページ上では表 2-12 に示した 221 種類の遺伝子を検査することが可能である。また、国立がんセンター東病院、国立がんセンター中央病院では「NCCOncoPanel」[28]を採用し 114 種類の遺伝子(表 2-13)を、大阪大学では「OncomineTargetTest」[29]で 46 種類(表 2-14)、東京大学は「TodaiOncoPanel」[30]で 464(DNA)463(RNA)種類(表 2-15)の遺伝子を一度に検査することが可能である。この他にも海外への発注など、各施設で様々な種類のがん遺伝子パネル検査が試みられている。

そんな中、2018 年 12 月 26 日、国産のがん遺伝子パネル検査である「NCCOncoPanel」が対外診断用医薬品・医療機器として製造販売承認を取得した。日本にはこれまで薬事承認を受けたがん遺伝子パネル検査がなかったことから、クリニカルシーケンスは自由診療として行われてきたが、今回初めて国内でのパネル検査の承認が下りたことから、今後早期に保険適用されることが期待される [31]。尚、表 2-11 は保険収載前の費用が示されている為、今後患者負担額は変更となると考えられる

表 2-11 国内で使用されているがん遺伝子パネル検査の種類  
各パネルのホームページをもとに作成 [27] [28] [29] [30]

パネル	遺伝子数	値段	医療機関
Ncc OncoPanel	114	695000 円 (研究費として一20 万円)	国立がんセンター東病院 国立がんセンター中央病院
Todai Onco Panel	464(DNA) 463(RNA)	915000 円	東京大学
Oncoprime Target Test	221	883980 円	大阪大学
Oncomine	46	445000 円 (先進医療として一20 万円)	京都大学、岡山大学、名古屋大学、東北大学、北海道大学

Oncoprime  
 Todai Onco Panel  
 Ncc OncpPanel  
 Oncomine™TargetTest  
 その他

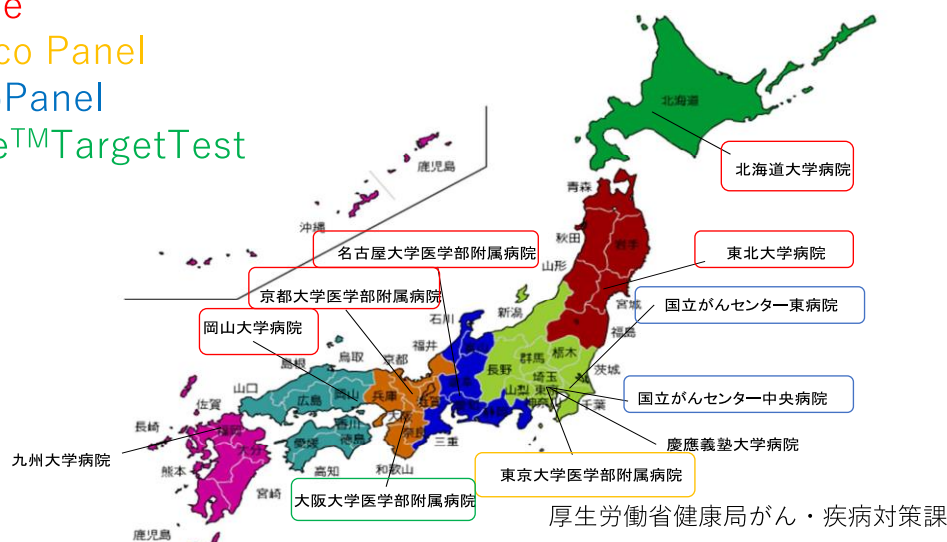


図 2-9 国内で使用されているパネル検査  
 厚生労働省健康局がん・疾病対策課を改変

表 2-12 Onco Prime のパネル

ABL1	AURK B	CCNE 1	CYP2 C9	ETV1	G6PD	INSR	MED1 2	NOTC H1	PHF6	RARA	SMAR CB1	TP53
ABL 2	AXIN 1	CDC7 3	CYP2 D6	ETV4	GATA 1	JAK1	MEN1	NOTC H2	PIK3 CA	RB1	SMO	TP63
ACVR 1	BAP1	CDH1	DAXX	ETV5	GATA 2	JAK2	MET	NOTC H3	PIK3 CA	RDGF RB	SOCS 1	TP73
AKT1	BCL2	CDK4	DDR2	ETV6	GATA 3	JAK3	MITF	NOTC H4	PIK3 R1	RET	SRC	TPMT
AKT2	BCR	CDK6	DNMT 3A	EWSR 1	GLI1	KDM6 A	MLH1	NPM1	PIK3 R2	RICT OR	SRSF 2	TRAF 7
AKT3	BCOR	CDKN 2A	DPYD	EZH2	GNA1 1	KDR	MLL	NRAS	PIK3 R5	RNF4 3	STAG 2	TSC1
ALK	BLM	CDKN 2B	EGFR	FAM1 23B	GNAQ	KIT	MPL	NTRK 1	PMS1	ROS1	STAT 1	TSC2
APC	BRAF	CEBP A	EP30 0	FANC A	GNAS	KLF4	MRE1 1A	NTRK 2	PMS2	RPTO R	STAT 3	TSHR
AR	BRCA 1	CHEK 1	ERBB 2	FBXW 7	GRIN 2A	KRAS	MSH2	NTRK 3	PPP2 R1A	RSP0 2	STK1 1	TYMS
ARAF	BRCA 2	CHEK 2	ERBB 3	FGFR 1	H3F3 A	MAML 1	MTHF R	PALB 2	PPP2 R1A	RSP0 3	SUFU	U2AF 1
ARID 1A	BTK	CREB BP	ERBB 4	FGFR 2	HNF1 A	MAP2 K1	MTOR	PARP 1	PTCH 1	RUNX 1	TERT	UGT1 A1

ARID 1B	CARD 11	CRLF 2	ERCC 1	FGFR 3	IDH1	MAP2 K2	MYC	PAX5	PTCH 2	SETD 2	TET2	VHL
ASXL 1	CASP 8	CSF1 R	ERCC 2	FGFR 4	IDH2	MAP2 K4	MYD8 8	PBRM 1	PTEN	SF3B 1	TGFB R2	VKOR C1
ATM	CBL	CTNN A1	ERCC 3	FLT1	IGF1 R	MAP3 K1	NBN	PDGF RA	PTPN 11	SMAD 2	TMPR SS2	WT1
ATR	CCND 1	CTNN B1	ERG	FLT3	IGF2 R	MAPK 1	NF1	PDGF RB	RAD5 0	SMAD 3	TNFA IP3	WRN
ATRX	CCND 2	CYP1 A2	ERRF I1	FLT4	IKZF 1	MDM2	NF2	PDK1	RAD5 1	SMAD 4	TOP1	XPC
AURK A	CCND 3	CYP2 C19	ESR1	FOXJ 2	IL7R	MDM4	NFE2 L2	PGR	RAF1	SMAR CA4	TOP2 A	XRCC 1

Oncoprime HP をもとに作成[27]

表 2-13 Ncc Onco Panel のパネル

ABL 1	BRCA 2	EGF R3	FGFR4	KIF5 B	NFE 2L2	RAC1	SMAR CA4	ABL 1	BRCA 2	EGF R3	FGFR4	KIF5 B
AKT 1	C2or f44	EML 4	FLT3	KIT	NOT CH1	RAC2	SMO	AKT 1	C2or f44	EML 4	FLT3	KIT
AKT 2	CCDC 6	ENO 1	FN1	KLC1	NOT CH2	RAD5 1C	STAT 3	AKT 2	CCDC 6	ENO 1	FN1	KLC1
AKT 3	CCND 1	EP3 00	GOPC	KRAS	NOT CH3	RAF1	STK1 1	AKT 3	CCND 1	EP3 00	GOPC	KRAS
ALK	CD74	EPB 41	HRAS	MAGI 3	NRA S	RB1	TACC 3	ALK	CD74	EPB 41	HRAS	MAGI 3
APC	CDK4	ERB B2	IDH1	MAP2 K1	NRG 1	RET	TP53	APC	CDK4	ERB B2	IDH1	MAP2 K1
ARI D1A	CDKN 2A	ERB B3	IDH2	MAP2 K4	NT5 C2	ROS1	TPM3	ARI D1A	CDKN 2A	ERB B3	IDH2	MAP2 K4
ARI D2	CHEK 2	ERB B4	IGF1R	MAP3 K1	PAL B2	SDC4	TPM4	ARI D2	CHEK 2	ERB B4	IGF1R	MAP3 K1
ATM	CIT	ESR P1	IGF2R	MAP3 K14	PAR M1	SEC1 6A	TSC1	ATM	CIT	ESR P1	IGF2R	MAP3 K14
AXI N1	CREB BP	EZH 2	IL7R	MDM2	PDG FRA	SETD 2	VCL	AXI N1	CREB BP	EZH 2	IL7R	MDM2
BAP 1	CTNN B1	EZR	JAK1	MET	PDG FRB	SLC3 4A2		BAP 1	CTNN B1	EZR	JAK1	MET
BAR D1	CUL3	FBX W7	JAK2	MTOR	PIK 3CA	SLC3 4A3		BAR D1	CUL3	FBX W7	JAK2	MTOR
BCL 2L1	DDR2	FGF R1	JAK3	MYC	PIK 3R1	SLC3 4A2		BCL 2L1	DDR2	FGF R1	JAK3	MYC
BRA F	EGFR	FGF R2	KEAP1	MYCN	PTC H1	SLC3 4A2		BRA F	EGFR	FGF R2	KEAP1	MYCN
BRC A1	EGFR 2	FGF R3	KIAA1 549	NF1	PTE N	SMAD 4		BRC A1	EGFR 2	FGF R3	KIAA1 549	NF1

NCC Onco Panel HP をもとに作成[28]



表 2-14 Oncomine Target Test のパネル

ABL1	AKT1	ALK	AR	AXL	BRAF	CDK4
CTNNB1	DDR2	EGFR	ERBB2	ERBB3	ERBB4	ERG
ESR1	ETV1	ETV4	ETV5	FGFR1	FGFR2	FGFR3
GNA11	GNAQ	HRAS	IDH1	IDH2	JAK1	JAK2
JAK3	KIT	KRAS	MAP2K1	MAP2K2	MET	MTOR
NRAS	NTRK1	NTRK2	NTRK3	PDGFRA	PIK3CA	PPARG
RAF1	RET	ROS1	SMO	—	—	—

Oncomine Target Test HP をもとに作成[29]

表 2-15(a) Today Onco Panel のパネル

変異・増幅・欠失対象遺伝子 TD ver.3							
ABL1	CD274	ERCC3	HIST1H3D	LATS2	NTRK2	RAD52	STIM1
ACVR1	CD276	ERCC4	HIST1H3E	LMO1	NTRK3	RAD54L	STK11
ACVR2A	CD79A	ERCC5	HIST1H3F	MALT1	NUP93	RAF1	STK40
AKT1	CD79B	ERG	HIST1H3G	MAP2K1	PAK1	RARA	SUFU
AKT2	CDG73	ERRF1	HIST1H3H	MAP2K2	PAK7	RASA1	SUZ12
AKT3	CDH1	ESR1	HIST1H3I	MAP2K4	PALB2	RB1	SYK
ALK	CDK12	ETV1	HIST1H3J	MAP3K1	PARK2	RBL1	TBX3
ALMS1	CDK4	ETV6	HIST2H3C	MAP3K13	PARP1	RBL2	TCEB1
ALOX12B	CDK6	EZH2	HIST2H3D	MAP3K14	PASK	RBM10	TCF3
ANKRD11	CDK8	FAM123B	HIST3H3	MAPK1	PAX5	RECQL4	TCF7L2
APC	CDKN1A	FAM175A	HLA-A	MAPK3	PBRM1	REL	TERT
AR	CDKN1B	FAM46C	HLA-B	MAX	PDCD1	RET	TET1
ARAF	CDKN2A	FANCA	HLA-C	MCL1	PDE4DIP	RWD2	TET2
ARHGAP35	CDKN2B	FANCC	HLA-DPB1	MDC1	PDGFRA	RGS7	TGFB1
ARHGEF12	CDKN2C	FANCM	HLA-DQB1	MDM2	PDGFRB	RHEB	TGFB2
ARID1A	CEBPA	FAT1	HLA-DRB1	MDM4	PDPK1	RHOA	TMEM127
ARID1B	CENPA	FBXW7	HNF1A	MED12	PDYN	RICTOR	TMPPRS2
ARID2	CHEK1	FGF19	HOXB13	MEF2B	PGR	RIT1	TNFAIP3
ARID5B	CHEK2	FGF3	HRAS	MELK	PHOX2B	RNF43	TNFRSF14
ASPM	CIC	FGF4	ICOSLG	MEN1	PIK3C2G	ROBO1	TOP1
ASXL1	COL22A1	FGFR1	ID3	MET	PIK3C3	ROS1	TOPK(PBK1)
ASXL2	CREBBP	FGFR2	IDH1	MGA	PIK3CA	RPL22	TP53
ATF7IP	CRKL	FGFR3	IDH2	MITF	PIK3CB	RPS6KA4	TP63
ATM	CRLF2	FGFR4	IFNGR1	MLH1	PIK3CD	RPS6KB2	TRAF2
ATR	CSF1R	FH	IGF1	MLL	PIK3CG	RPTOR	TRAF3
ATRX	CSF3R	FHIT	IGF1R	MLL2	PIK3R1	RRM1	TRAF7
AURKA	CTCF	FLCN	IGF2	MLL3	PIK3R2	RUNX1	TSC1
AURKB	CTLA4	FLT1	IKBKE	MPL	PIK3R3	RYBP	TSC2
AXIN1	CTNNB1	FLT3	IKZF1	MRE11A	PIM1	SDHA	TSHR
AXIN2	CUL3	FLT4	IL10	MSH2	PLCG2	SDHAF2	TTK
AXL	CXCR4	FMN2	IL7R	MSH6	PLK2	SDHB	TYMS
B2M	DAXX	FOXA1	INHA	MST1	PMAIP1	SDHC	U2AF1
BAP1	DCUN1D1	FOXL2	INHBA	MST1R	PMS1	SDHD	USP22
BARD1	DDR2	FOXO1	INPP4A	MTOR	PMS2	SETD2	VAV1
BBG3	DICER1	FOXP1	INPP4B	MUTYH	PNRC1	SF3B1	VEGFA
BCL10	DIS3	FPR1	INSR	MYB	POLD1	SH2B3	VHL
BCL2	DNAJB1	FTSJ1	IRF4	MYC	POLE	SH2D1A	VTGN1
BCL2L1	DNMT1	FUBP1	IRF6	MYCL1	PPM1D	SHQ1	WT1
BCL2L11	DNMT3A	FYN	IRS1	MYCN	PPP2R1A	SMAD2	XIAP
BCL6	DNMT3B	GATA1	IRS2	MYD88	PPP3CA	SMAD3	XPO1
BCOR	DOT1L	GATA2	JAK1	MYO1	PPP6C	SMAD4	XRCC2
BIM	DROSHA	GATA3	JAK2	NBN	PRDM1	SMARCA4	YAP1
BIRC3	E2F3	GLI1	JAK3	NCOA3	PRKAR1A	SMARCB1	YES1
BLM	EED	GNA11	JUN	NCOR1	PSIP1	SMARCD1	ZFH3
BMPR1A	EGFL7	GNAQ	KARS	NEGR1	PTCH1	SMO	ZMYND11
BRAF	EGFR	GNAS	KAT6A	NF1	PTEN	SNRPD3	ZRSR2
BRCA1	EIF1AX	GPS2	KDM5A	NF2	PTGFRN	SOC1	
BRCA2	EIF4A2	GREM1	KDM5C	NFE2L2	PTPN11	SOS1	
BRD4	EIF4E	GRIN2A	KDM6A	NFKBIA	PTPRD	SOX17	
BRIP1	EP300	GSK3B	KDM6B	NKX2-1	PTPRS	SOX2	
BTX	EPCAM	H3F3A	KDR	NKX3-1	PTPRT	SOX9	
CALR	EPHA3	H3F3B	KEAP1	NOTCH	PTPRU	SPEN	
CARD11	EPHA5	H3F3C	KIAA1211	NOTCH1	RAB35	SPI1	
CASP8	EPHA7	HAX1	KIT	NOTCH2	RAC1	SPOP	
CBFB	EPHB1	HGF	KLF4	NOTCH3	RAD21	SRC	
CBL	ERBB2	HIST1H1C	KLF5	NOTCH4	RAD50	SRSF2	
CCND1	ERBB3	HIST1H2BD	KLHL5	NPM1	RAD51	STAT2	
CCND2	ERBB4	HIST1H3A	KMT2D	NRAS	RAD51B	STAT3	
CCND3	ERCC1	HIST1H3B	KRAS	NSD1	RAD51C	STAT5A	
CCNE1	ERCC2	HIST1H3C	LATS1	NTRK1	RAD51D	STAT5B	

Today Onco Panel HP をもとに作成[30]

表 2-15 (b)

融合対象遺伝子 TR ver.4 (発現量コントロールも含む)							
18SrRNA	CARS	ELL	GOPC	MBOAT2	NUTM2B	ROS1	TAI15
ABI1	CASC5	EML4	GPBP1L1	MBTD1	DMD	RPL13A	TAL1
ABI2	CASP8	EP300	GPBN	MCPH1	PACS1	RPLP0	TBCEL
ABL1	CASP8AP2	EPC1	GUSB	MEAF6	PATZ1	RRP15	TCEA1
ACBD6	CBL	EPS15	H3F3A	MED12	PAX3	RSPO2	TCF12
ACCN1	CCDC6	ERBB2	HACL1	MEN1	PAX5	RSPO3	TCF3
ACLY	CCNB1IP1	ERBB4	HAS2	MET	PAX7	RUNX1	TCF7L2
ACSL3	CCNB3	ERC1	HERPUD1	MKL2	PAX8	SARNP	TEAD1
ACTB	CD274	ERG	HEY1	MKRN1	PBRM1	SDC4	TECTA
ACTN4	CD74	ERO1L	HIP1	MLH1	PBX1	SEC16A	TERT
ACVR1B	CDC73	ESR1	HIST1H3B	MLL2	PCM1	SEC31A	TET1
AFF1	CDH1	ESRP1	HLA-A	MLL3	PDE8B	SEPT2	TET2
AFF3	CDH11	ETV1	HMGAA2	MLLT1	PDGFB	SEPT5	TFE3
AFF4	CDKN2A	ETV4	HN1	MLLT10	PDGFRA	SEPT8	TFFB
AGPAT5	CDKN2D	ETV5	HNF1A	MLLT11	PDGFRB	SEPT8	TFG
AGTRAP	CDX1	ETV6	HNRNP2B1	MLLT3	PDS5A	SEPT9	TFRC
AHRR	CEBPA	EWSR1	HOOK3	MLLT4	PHF1	SETBP1	THADA
AKAP9	CEP89	EZH2	HPRT1	MLLT6	PHF6	SETD2	THRAP3
AKT1	CHCHD7	EZR	HRAS	MPL	PICAM	SF3B1	TMCC1
AKT3	CIC	FAM123B	HSP90AB1	MSH2	PIK3CA	SFPQ	TMPRSS2
ALDH2	CLCN6	FAM131B	IDH1	MSH6	PIK3R1	SH3GL1	TNFAIP3
ALK	CLIP1	FAM22A	IDH2	MSMB	PKD1L1	SIP1	TOP3A
APC	CLTC	FAM22B	IL6R	MSN	PKN1	SLC22A1	TP53
AR	CNBP	FBXL18	INSR	MUSK	PLA2R1	SLC26A6	TPM3
ARFIP1	COL1A1	FBXO38	INTS4	MYB	PLAG1	SLC34A2	TPM4
ARHGAP26	COL1A2	FBXW7	IRF2BP2	MYC	PLXND1	SLC45A3	TRAF7
ARHGEF12	COX6C	FCHSD1	ITPR2	MYD88	POU5F1	SMAD2	TRIM24
ARD1A	CREB1	FERMT2	JAK1	MYH9	PPARG	SMAD4	TRIM27
ARD1B	CREB3L1	FEV	JAK2	MYO1F	PPFIBP1	SMARCA4	TRIM33
ARD2	CREB3L2	FGFR1	JAK3	MYO5A	PPIA	SMARCA5	TSC1
ASPSR1	CREBBP	FGFR2	JAZF1	NAB2	PPP2R1A	SMARCB1	TSHR
ASXL1	CRLF2	FGFR3	JJAZ1(SUZ12)	NACC2	PRCC	SMO	U2AF1
ATF1	CRTC1	FGR	KDM5C	NCKIPSD	PRDM1	SND1	UBC
ATG4C	CRTC3	FHDC1	KDM6A	NCOA1	PRKACA	SOC31	UBE2L3
ATIC	CSF1R	FHIT	KIAA0284	NCOA2	PRKACB	SORBS2	USH1G
ATM	CT45A2	FLH1	KIAA1524	NCOA4	PRKAR1A	SOX9	USP6
ATP1B1	CTAGE5	FLT3	KIAA1549	NCOR1	PRKAR2A	SP3	VCL
ATP8B2	CTNNA1	FN1	KIAA1598	NDRG1	PRKCA	SPOP	YGLL4
ATRX	CUTA	FOXL2	KIF5B	NF1	PRKCB	SQSTM1	YHL
AXIN1	CXorf67	FOXO1	KIT	NF2	PRKCE	SRF	YTH1A
AXL	CYLD	FOXO3	KLC1	NFATC1	PTCH1	SRGAP3	WDFY2
B2M	CYP39A1	FOXO4	KLF4	NFATC2	PTEN	SRSF2	WIF1
BAIAP2L1	DAB2IP	FRYL	KLK2	NFE2L2	PTPN11	SS18	WT1
BAP1	DAXX	FUBP1	KMT2A	NFIA	PTPRK	SS18L1	VWTR1
BBS9	DAZL	FUS	KRAS	NFIB	PWWP2A	SSBP2	YAP1
BCL2	DCTN1	GAB2	KTN1	NFIX	QKI	SSH2	YWHAE
BCL2L11	DDIT3	GABBR2	LASP1	NONO	RAD51B	SSX1	YY1
BCOR	DDIT3	GAPDH	LGR5	NOTCH1	RAF1	SSX2	ZC3H7B
BCR	DDX5	GAS7	LHFP	NOTCH2	RANBP2	SSX4	ZCCHC8
BRAF	DNAJB1	GATA1	LIFR	NPM1	RARA	STAG2	ZFYVE19
BRCA1	DNMT1	GATA2	LMNA	NR4A3	RB1	STAT6	ZNF384
BRCA2	DNMT3A	GATA3	LPP	NRAS	RBM14	STIL	ZNF444
BRD3	DUX4	GATM	LRIG3	NRG1	RBMS1	STK11	ZNF700
BRD4	DUX4L1	GLI1	LSM14A	NTN1	RELA	STRN	ZNF703
BTBD18	EBF1	GMD5	MAML2	NTRK1	RET	SUSD1	ZSCAN30
C11orf95	EGFR	GNA11	MAP2K1	NTRK2	RGS22	SUZ12	ZSG
C2orf44	EHF	GNAI1	MAP3K1	NTRK3	RNF130	SYCP1	
CAMTA1	EIF3E	GNAQ	MAPRE1	NUMBL	RNF216	TACC1	
CANT1	EIF3K	GNAS	MAST1	NUP107	RNF43	TACC3	
CARD11	ELK4	GOLGA5	MAST2	NUTM1	ROD1	TADA2A	

Todai Onco Panel HP をもとに作成[30]

この4つのパネルは、それぞれ検査遺伝数数も対象遺伝子も異なっているが、この中で31種類の遺伝子 (ABL1, AKT1, ALK, BRAF, CDK4, CTNNB1, DDR2, EGFR, ERBB2, ERBB3, ERBB4, FGFR1, FGFR2, FGFR3, IDH1, IDH2, JAK1, JAK2, JAK3, KIT, KRAS, MET, MAP2K1, MTOR, NRAS, PDGFRA, PIK3CA, RAF1, RET, ROS1, SMO) は4種のパネルに共通して認められたがん関連遺伝子である。表 2-16 に 31 種類の遺伝子とそれに関連することの多いがん種、そして保険収載された治療薬があるものに関してはその治療薬を記載した [32]。

クリニカルシーケンスを用いることで臓器横断的に治療が可能となる。例えば表 2-16 において ERBB2 という遺伝子の場合、現在保険適用があるのは HER2 陽性乳がんのみであるが、その他、肺がん、大腸がん、卵巣がん、肝がんなどでも同様の検査結果が認められることがあるにもかかわらず、乳がん以外の患者は治療薬である HER2 阻害薬を使うことができなかった。そこで、クリニカルシーケンスを行い、ERBB2 の変異が見つかった場合は、新たな治療薬の選択肢が見つかる可能性があるのだ。[33]。これらはがん関連遺伝子の中でも優位なものの一群であると考えられるわけであるが、表 2-16 からわかるように 31 種類中、現在日本において保険収載されているものは 10 種類程度しかない。これまで世界で承認されている分子標的薬は約 50 種類、抗体薬が 30 種類程度である [34]。しかし保険収載されていないがん種の場合は、せっかく薬が見つかったとしても保険診療としてその治療薬を使うことができないため、もし使用する場合には高額な医療費がかかることになる。表 2-17 に日本において保険適用のある分子標的薬の一覧を示す [35]。

表 2-16 癌腫と関連遺伝子と治療薬(1/2)

	乳がん	肺がん	大腸がん	卵巣がん	胃がん	肝がん	前立腺がん	骨髄腫	腎がん	膵臓がん	甲状腺がん	悪性黒色腫	適応薬
ABL1			●				●		●				チロシンキナーゼ阻害剤（CML の保険適用はあり）
AKT1	●	●	●	●			●		●				
ALK		●											ALK チロシンキナーゼ阻害剤（ALK 阻害剤）
BRAF		●	●	●		●						●	ベムラフェニブ、ダブラフェニブメシル酸塩(BRAF 阻害剤)
CDK4	●												CDK4/6 阻害薬
CTNNB1		●				●							
DDR2		●											
EGFR	●	●		●									EGFR チロシンキナーゼ阻害剤
DDR2		●											
EGFR	●	●		●						●	●		EGFR チロシンキナーゼ阻害剤
ERBB2	●	●	●	●	●	●							HER2 阻害薬（二量化阻害）
ERBB3	●	●			●								
ERBB4		●											チロシンキナーゼ阻害剤
FGFR1		●				●			●				チロシンキナーゼ阻害剤
FGFR2		●				●			●				チロシンキナーゼ阻害剤
FGFR3		●				●			●				チロシンキナーゼ阻害剤
IDH1		●	●										IDH1 阻害剤(脳腫瘍)
IDH2		●	●										IDH2 阻害剤（AML の保険適用はあり）

表 2-16 癌腫と関連遺伝子と治療薬 (2/2)

JAK1					●	●							
JAK2					●	●							JAK 阻害剤 (真性多血症)
JAK3					●	●							
KIT		●		●	●			●	●				リン酸化阻害剤
KRAS		●	●	●		●		●					
MET		●			●	●							
MAP2 K1		●											
MTOR	●	●			●	●	●		●				mTOR 阻害薬
NRAS			●	●				●					
PDGF RA		●		●									
PIK3 CA	●	●	●	●	●	●	●						
RAF1	●	●											
RET	●	●			●								
ROS1		●											ROS1 チロシンキナーゼ阻害剤 (ROS1 阻害剤)
SMO		●	●			●							

表 2-17 日本で保険収載されている分子標的薬

①キナーゼ阻害薬、②マルチキナーゼ阻害薬、③プロテアソーム阻害薬、  
④mTOR 阻害薬、⑤BRAF 阻害薬、⑥MEK 阻害薬、⑦VEGF 阻害薬

一般名	商品名	一般名	商品名
ゲフィチニブ	イレッサ	イブルチニブ	イムブルビカ
イマチニブ	グリベック	オシメルチニブ	タグリッソ
エルロチニブ	タルセバ	ポナチニブ	アイクルシグ
ソラフェニブ	ネクサバール	パルボシクリブ	イブランス
スニチニブ	スーテント	レンバチニブ	レンビマ
ダサチニブ	スプリセル	セリチニブ	ジカディア
ニロチニブ	タシグナ	ボルテゾミブ	ベルケイド
ラパチニブ	タイケルブ	カルフィルゾミブ	カイプロリス
クリゾチニブ	ザーコリ	イキサゾミブ	ニンラーロ
アレクチニブ	アレセンサ	エベロニムス	アフィニトール
ルキシソリチニブ	ジャカビ	シロリムス	ラパリムス
アキシチニブ	インライタ	テムシロリムス	トーリセル
パゾパニブ	ブオトリエント	ベムラフェニブ	ゼルボラフ
レゴラフェニブ	スチバーガ	ダブラフェニブ	タフィンラー
アフアチニブ	ジオトリフ	トラメチニブメチル スルホキシド	メキニスト
ボスチニブ	ボシュリフ	アフリベルセプトベ ータ	ザルトラップ
バンデタニブ	カプレルサ		

メディカルオンラインをもとに作成[35]

#### 2.4.4. クリニカルシーケンスの有効性

国立研究開発法人国立がん研究センター中央病院では、2013 年から「TOP-GEAR Trial of Onco-Panel for Gene-profiling to Estimate both Adverse events and Response プロジェクト」を立ち上げ、NCC Onco Panel を用いて検証を進めている。[36]。対象者は、①16 歳以上②全身状態が良好③悪性の固形がん④標準治療がない⑤再発の病変を有する⑥原発不明がんの診断を受けている人である。第 1 期は 2013 年 7 月～2014 年 10 月に行われ、131 名の約半数に遺伝子異常が見つかり、そのうち 11 名が治験に参加することができた。第 2 期は 2016 年 5 月～2017 年 5 月に 200 名以上を対象に実施され、1 つ以上の遺伝子異常を検出したのは 82%、そのうち適切な治療薬を投与することができたのは 17%であった。そして現在 350 例を対象とした第 3 期プロジェクトが進行中である。研究予定期間は 2018 年 4 月 9 日～2019 年 3 月 31 日の 1 年間とし、さらに追跡調査を半年間予定している。費用は一人 67 万円。そのうち一部を研究費で補填したため、患者さんの実際の負担額は 47 万円であった。これは検査のみの費用であり、治療薬が見つからなかった場合でも同様の費用は発生する。運よく治療薬が見つかった場合には、さらに高額な治療費がかかってくることになる。

#### 2.4.5 クリニカルシーケンスの問題点

がん遺伝子パネル検査では一度に多数のがん関連遺伝子を調べることが可能であり、治療薬の選択に役立てることができる。一方、課題も多く、以下の①～⑨に示した。

##### ① 高額の検査費用

第一に、患者にとって最も大きな問題の一つとしてその高額な検査費用があげられる。通常単一の遺伝子を測定するのに種類にもよるが 10～20 万円程度の費用がかかる（保険外の場合）。現在の日常診療において、肺がんの EGFR 遺伝子や大腸がんの RAS 遺伝子の測定では保険が適用され、一般的に遺伝子検査が行われている状況であるが、その他大部分の遺伝子検査では保険適用のあるものは非常に少数で、その一つ一つの検査を行うには多額の費用がかかってくる。それに比べて、クリニカルシーケンスで使用するがん遺伝子パネル検査では数百の遺伝子検査を一度に行うことができ、費用も一見非常に高額ではあるが、単一遺伝子の検査費用から考えてみるとリーズナブルだと言える。さらに 2019 年には二種類のがんパネル検査が保険収載されることになり患者負担額はさらに減る。しかし、実際の患者の立場に立つと、高額のクリニカルシーケンスを受けてみたところで、がん関連遺伝子の異常が見つかる可能性は約半数、そして異常が見つかったとしても治療薬がない場合が多く、これまでの成績では全体の 1 割程度しか治療薬にたどり着けない現状を考えると、決してリーズナブルな検査とは言えない。また、今後保険適用となった場合には患者負担は減るが、国家予算上の医療費のさらなる高騰が懸念される。



## ② 有効性

高額検査費用以外のもう一つの大きい課題は、クリニカルシーケンスの検査の結果遺伝子異常が見つかったとしても、治療薬がわずかしかな存在せず、検査の恩恵に預かれる人の割合が未だ 10%程度だということである。いくら高額の検査を受けて遺伝子解析ができたところで、治療に結びつかないのでは意味がない。この検査が普及し、治療効果を挙げていくためには新薬の開発が必至と言える。さらに、検査に時点で治療薬候補がなくても、その後に新規候補が現れた時に対応できるようなシステムが必要であろう。

## ③ 検査期間

クリニカルシーケンスの検査対象者は悪性固形がん保有者であり、すでに体力を消耗しているケースも多い。現在、クリニカルシーケンスの結果が出るまでにおおよそ 1 ヶ月程度の期間を要することを考えると、その間に患者が急変を起こす可能性も高く、スピーディーな検査と、その分析が必要と言える。特に海外に資料を送って解析を行う場合は特に検査機関が長くなくため、国内での解析整備が必須と考えられる。

## ④ 高額治療費

現在、クリニカルシーケンスにより遺伝子異常が発見された患者には、それぞれに適合した分子標的薬が選択され、投与されることになるが、その治療薬の多くが保険適用外であるため、他の薬剤に比べて大変高額となる。分子標的治療薬は種類にもよるが総じて高額であり、昨今話題となったオプジーボの例で言えば、薬剤価格が年間 1000 万円ほどで、日本の医療保険制度を使って、75 歳以上 1 割負担＋高額療養費制度を追加したとしても、一ヶ月 10 万円程度の費用負担がかかる。[37]。患者の負担ももちろん大きいですが、保険適用であった場合には日本の医療経済をますます圧迫されるという危惧も生じることになる。

## ⑤ 治験への参加

クリニカルシーケンスで遺伝子異常が見つかったが治療薬がなかった場合、適合する臨床試験や治験があれば参加が可能となる。この場合もなるべくスピーディーに適切な治験の検索や手続きを行なっていないと、患者の状態が悪化していつてしまう。通常、治験への参加条件は厳しく、年齢やがん腫、ステージなど様々な条件をクリアしなければならず [38]、そこで時間を無駄に費やしてしまいかねない。最新治験へのスピーディーな参加をサポートする医療システムの構築も非常に重要な課題である。

## ⑥ 検査検体の採取法

クリニカルシーケンスを行うにあたって、患者のがん細胞を生検や手術にて採取する必要があり、患者にとっては侵襲の大きな検査と言える。今後 liquid biopsy が本格導入され、患者の血液に循環している CTC (Circulating tumor cell)、エクソソーム、free DNA などから腫瘍由来の DNA 採取が可能となれば、患者は採血のみでこの検査を受けることができるようになり、より侵襲の少ない検査として活用しやすくなることであろう。早急な研究開発が望まれる。

## ⑦ 偶発的/二次的疾患の発見

そして、もう一つの大きな問題点として、網羅的な遺伝子解析による偶発的疾患の発見が挙げられる。2013 年に ACMG (American College of Medical Genetics and Genomics) は「診療上の全ゲノム解析により発見される偶発的/二次的所見のうち予防法や治療法があり疾患との関連が明らかな変異を積極的に医師に報告すべきである」という勧告を発表した (表 2-18)。そして報告すべき 24 疾患 56 遺伝子のリストを公表している [39] (表 2-19)。クリニカルシーケンスの結果、偶発的に疾患が見つかる可能性への対応も必要だということである。ここに示されている 24 疾患では治療が有効なものであり、患者に告知をして積極的に診療にあたる必要がある。北海道大学病院がん遺伝子診療部ではクリニカルシーケンスの結果発見される可能性のある遺伝性疾患を示し、その可能性と対応の必要性について述べている [40] (表 2-20)。現在は IF/SF (incidental findings; IF/ secondary findings; SF) の返却を行なっている施設の多くは米国の ACMG を参考に行なっているようだが、この北海道大学のように日本人用の検証も必要となるであろう。日本人特有の遺伝的特徴も考慮した上で早急に日本人データベースを構築しなくてはならない。ACMG はさらに、2014 年 3 月には「医師が検査前の遺伝カウンセリングでインフォームドコンセントを得る際に、患者は偶発的/二次的所見の情報を受け取らないという選択ができるようになった」としている [41]。このような偶発的発見が起こる可能性についての検査前のインフォームドコンセントや疾患が発見された後のフォローも含めて遺伝専門家の対応が求められる。

## ⑧ 遺伝専門家の不足

クリニカルシーケンスは医師の指示のもと、新たながん診断の一つとして行われているが、現段階では特に法規制もないために拠点病院や専門の医師でなくとも、クリニカルシーケンスを行うことが可能である。偶発的、二次的疾患発見の問題、患者のその後のフォローや治療方針も含め、クリニカルシーケンスの実施には担当する医師が十分な知識を持っていることが前提である。しかし遺伝専門家の育成が追いついていない状態であり、日本における遺伝専門医が 1388 名、遺伝カウンセラーが 243 名と少なく [42]、今後遺伝専門家を増やしていく必要がある。

## ⑨ 検査結果の解釈

クリニカルシーケンスの結果の解釈は、大変に複雑で膨大な研究資料やデータの結果を AI が処理し、さらに主治医、遺伝専門家の協議を経てその患者に最適な治療法が決定される。現段階では治療法や治療薬の選択肢もそれほどないが、今後新薬が増えることで治療の選択肢はさらに増加するであろう。より高度でスピーディーな解釈が必要となってくる。最新のゲノム情報のアップデートやガイドラインの更新は他のどんな分野より今後猛スピードでなされていくのかもしれない。その中で個人情報を守り、解析結果の厳重な管理や、検体の取り間違いなどが絶対に起こらないような管理体制の構築は必須である。

表 2-18 偶発的/二次的所見の報告に関する ACMG 勧告

対象	・医師が診療上の目的でオーダーする WGS/WES( whole genome sequencing / whole exome sequencing )
対象外	・妊娠前/ 出生前検査 ・新生児スクリーニング ・健康な小児および成人の WGS/WES ・臨床研究として行われる場合
勧告の対象	・医師(患者の身体所見と病歴, 家族歴, 患者と家族の精神状態を把握している)

Genetics in Medicine. 2013;13:565-74 をもとに作成[39]

表 2-19 (a) ACMG 偶発的/二次的所見報告の対象とされた 24 疾患 56 遺伝子

疾患	遺伝子
遺伝性乳がん卵巣がん症候群(HBOC)	BRCA1、BRCA2
リ・フラウメニ症候群	TP53
ポイツ・イエーガース症候群	STK11
リンチ症候群	MLH1、MSH2、MSH6、PMS2
家族性大腸腺腫症	APC
MYH 関連ポリポーシス	MUTYH
フォンヒッペル・リンドウ病	VHL
多発性内分泌腫瘍症 1 型	MEN1

表 2-19 (b)

疾患	遺伝子
多発性内分泌腫瘍症 2 型	RET
家族性甲状腺髄様癌	RET
PTEN 過誤腫症候群	PTEN
網膜芽細胞腫	RB1
遺伝性パラングリオーマ, 褐色細胞腫症候群	SDHD、SDHAF2、SDHC、SDHB
結節性硬化症	TSC1、TSC2
WT1 関連ウィルムス腫瘍	WT1
神経線維腫症 2 型	NF2

表 2-19 (c)

疾患 (循環器系疾患)	遺伝子
血管型エーラス・ダンロス症候群	COL3A1
マルファン症候群, ロイス・ディーツ症候群	FBN1, TGFB1, TGFB2 , SMAD3 , ACTA2 , MYH11
肥大型/拡張型心筋症	MYBPC3 , MYH7 , TNNT2 , TNNI3 , TPM1, MYL3 , ACTC1, PRKAG2 , GLA, MYL2 , LMNA
カテコラミン誘発性多形性心室頻拍	RYR2
不整脈性右室心筋症	PKP2 , DSP , DSC2 , TMEM43 , DSG2
ロマン・ワード QT 延長症候群 1, 2, 3 型および ブル ガダ症候群	KCNQ1, KCNH2 , SCN5A
血管型エーラス・ダンロス症候群	COL3A1
マルファン症候群, ロイス・ディーツ症候群	FBN1, TGFB1, TGFB2 , SMAD3 , ACTA2 , MYH11

表 2-19 (d)

疾患 (代謝性疾患、その他)	遺伝子
家族性高コレステロール血症	LDLR , APOB , PCSK9
悪性高熱症疑い	RYR1, CACNA1S
若年性ポリポーズ	B MP R 1 A S MA D 4
Wilson 病	ATP7B
オルニチントランスカルバミラーゼ欠損症	OTC

Genetics in Medicine. 2013;13:565-74 をもとに作成[39]

表 2-20 CLHURC 検査で発見される可能性のある遺伝子性疾患

遺伝子名	疾患名
BRCA1/2	遺伝子乳癌卵巣癌症候群
TP53	リ・フラウメニ症候群
PTEN	PTEN 過誤腫症候群(Cowden 病)
MLH1/MSH2/MSH6/PMS2	Lynch 症候群
APC	家族性大腸ポリポシス
MEN1	多発性内分泌腫瘍症 1 型
RET	多発性内分泌腫瘍症 2 型, 家族性甲状腺髄様癌
MUTYH	MYH-関連ポリポシス
STK11	Peutz-Jeghers 症候群
VHL	フォン・ヒッペル・リンドウ病
SDHB	遺伝子パラガングリオーマ, 褐色細胞腫症候群
TSC1/TSC2	結節性硬化症
WT1	WT1 関連 Wilms 腫瘍
NF1	神経線維腫症 2 型
RB1	網膜芽細胞腫

北海道大学病院がん遺伝子診断部北海道がんセンターがんゲノム医療センタ [40]

## 2.4.6 次世代シーケンサー等を用いた遺伝子パネル検査に基づくがん診療ガイドンス(第 1.0 版)

急速な拡大を見せるこの新しいクリニカルシーケンスという検査システムに対して、今後予測される様々な問題に対して早急な対応を取れるように 2017 年 10 月 11 日に日本癌治療学会, 日本癌学会, 日本臨床腫瘍学会の 3 学会合同で「次世代シーケンサー等を用いた遺伝子パネル検査に基づくがん診療ガイドンス (第 1.0 版)」が作成された [43]。そこには診断、治療効果、予後に関してのエビデンスレベル分類が公開されており、主に 4 段階 (①ガイドラインに示されている遺伝子異常②十分な規模の臨床試験で示され専門家間でコンセンサスが得られている遺伝子異常③複数の小さな臨床試験で示されている遺伝子異常④単独、もしくは他のバイオマーカーとの組み合わせで、複数の小さな臨床試験もしくは症例報告で示されている遺伝子異常) に分類されている。先に述べてきたように、現在、大学病院等の検査施設で採用されている遺伝子パネル検査は統一されておらず、各検査室で行われる検査内容は異なったものである。そこで、この診療ガイドンスでは、対象遺伝子を診断 (表 2-21)、治療効果 (表 2-22)、予後 (表 2-23) といった意義別に分け、それぞれ 4 段階にエビデンス分類することを推奨している。表 2-24 に現在ガイドンスに掲載されているエビデンス分類の一部を示す。このように遺伝子がエビデンス分類されることで、その膨大な遺伝子情報を整理し的確に治療につなげることが出来るように

なる。検査する側もされる側も的確な情報をより簡便に理解することができるようになる。ただし、膨大な資料をもとにこのエビデンス分類は行われており、さらにまだ分類されていないものがほとんどだという点は、今後の大きな課題のひとつと言える。表 2-25 に治療薬エビデンスレベルの参考データベースを掲載する。

表 2-21 遺伝子パネル検査におけるエビデンスレベル分類（診断）

診断	エビデンスレベル分類 (次世代シーケンサー等を用いた 遺伝子パネル検査に基づくがん診療ガイドランスより)
1	診断に有用であることが、ガイドラインに示されている遺伝子異常
2	診断に有用であることが、十分な規模の臨床試験で示され、専門家間でコンセンサスが得られている遺伝子異常
3	3 診断に有用であることが、複数の小さな臨床試験で示されている遺伝子異常
4	単独、もしくは他のバイオマーカーとの組み合わせで診断に有用である可能性が、複数の小さな臨床試験もしくは症例報告で示されている遺伝子異常

「次世代シーケンサー等を用いた遺伝子パネル検査に基づくがん診療ガイドランス（第 1.0 版）」

表 2-22 遺伝子パネル検査におけるエビデンスレベル分類（治療効果）

治療効果	エビデンスレベル分類 (次世代シーケンサー等を用いた 遺伝子パネル検査に基づくがん診療ガイドランスより)
1A	当該がん種においてコンパニオン診断薬として薬事承認されたバイオマーカー(遺伝子異常)
1B	当該がん種においてコンパニオン診断薬(もしくはコンプリメンタリー診断薬)として FDA で承認されたバイオマーカー(遺伝子異常) 当該がん種においてバイオマーカーによる患者選択を行なう前向き臨床試験もしくはメタ解析データにより、抗がん薬の臨床的有用性に対する一貫性のある結果が得られているバイオマーカー(遺伝子異常)
2A	当該がん種において前向き臨床試験(2)のサブグループ解析により、抗がん薬の臨床的有用性を示す結果が得られているバイオマーカー(遺伝子異常)
2B	異なるがん種において薬事承認されている、もしくは抗がん薬の臨床的有用性を示す結果が得られているバイオマーカー(遺伝子異常)

「次世代シーケンサー等を用いた遺伝子パネル検査に基づくがん診療ガイドランス（第 1.0 版）」

表 2-23 遺伝子パネル検査におけるエビデンスレベル分類（予後）

治療効果	エビデンスレベル分類 (次世代シーケンサー等を用いた 遺伝子パネル検査に基づくがん診療ガイドランスより)
1	診断に有用であることが、ガイドラインに示されている遺伝子異常
2	診断に有用であることが、十分な規模の臨床試験で示され、専門家間でコンセンサスが得られている遺伝子異常
3	3 診断に有用であることが、複数の小さな臨床試験で示されている遺伝子異常
4	単独、もしくは他のバイオマーカーとの組み合わせで診断に有用である可能性が、複数の小さな臨床試験もしくは症例報告で示されている遺伝子異常

脚注

- (1)エビデンスレベルに基づく対応は各医療機関でのエキスパートパネルによる十分な検討のうえで決定されなければならない。
- (2)第Ⅱ相試験以上の試験報告を対象とする。
- (3)第Ⅰ相試験の試験報告も対象とする



表 2-24 遺伝子変異とエビデンスレベル分類

遺伝子	変異様式	癌腫または症候群	意義	エビデンスレベル	薬剤
BRCA1	機能欠失変異	遺伝性乳がん・ 卵巣がん症候 群/乳がん/卵 巣がん/前立腺 がん	診断	1	
BRCA1	機能欠失変異	卵巣がん	治療効果	1B	olaparib/rucaparib
BRCA1	機能欠失変異	乳がん	治療効果	2A	olaparib
BRCA1	機能欠失変異	膵がん	予後	3	
BRCA1	機能欠失変異	膵がん	治療効果	3A	olaparib
BRCA2	機能欠失変異	遺伝性乳がん・ 卵巣がん症候 群/乳がん/卵 巣がん/前立腺 がん/膵がん/ 黒色腫	診断	1	
BRCA2	機能欠失変異	卵巣がん	治療効果	1B	olaparib/rucaparib
BRCA2	機能欠失変異	乳がん	治療効果	2A	olaparib

「次世代シーケンサー等を用いた遺伝子パネル検査に基づくがん診療ガイドランス（第1.0版）」

表 2-25 治療薬エビデンスレベルの参考データベース

データベース	アドレス
CanDL	<a href="https://candl.osu.edu/browse">https://candl.osu.edu/browse</a>
Cancer Genome Interpreter	<a href="https://www.cancergenomeinterpreter.org/biomarkers">https://www.cancergenomeinterpreter.org/biomarkers</a>
CIViC	<a href="https://civic.genome.wustl.edu/home">https://civic.genome.wustl.edu/home</a>
OncoKB	<a href="http://oncokb.org">http://oncokb.org</a>

「次世代シーケンサー等を用いた遺伝子パネル検査に基づくがん診療ガイドランス（第1.0版）」

## 2.4.7 欧米でのクリニカルシーケンスの現状

2018年、米国では170万人ががんと診断されたという[44]。現在はそのほとんどが従来の方法、画像検査、生検、病理診断を経て診断をされていたわけであるが、2018年3月16日、メディケア・メディケイドサービスセンター(CMS)はFDAの承認が下りているがん遺伝子検査に対してメディケアでカバーされるようになると発表した[45]。米国と日本の公的健康保険制度は大きく異なっており、日本は国民皆保険制度であるのに対して、米国は受給資格がある人のみが公的医療保険制度に加入することができる。主に低所得者、高齢者向けの公的保険であり、この制度の対象外となった人々は職場や自身で民間保険に加入する。しかし、2017年の米国における保険未加入者の数は約2810万人おり人口の8.8%にも及ぶ[46]。彼らは医療保険を使うことができず、多額の医療費を支払うこともできないため、十分な医療を

受けることができない。その為 2010 年にオバマケアが成立したわけであるが、その制度も米国においては難題が山積みのものである。米国の公的医療保険制度として、メディケア (Medicare) とメディケイド (Medicaid) の二つがある。メディケアは、連邦政府が運営する、65 歳以上、身体障害者、透析や移植を必要とする重度の腎臓障害者を対象とした制度で、メディケイドは、州政府と連邦政府によって運営される低所得者を対象とした制度である [47]。そのうちメディケアでがん遺伝子パネル検査をカバーすることが決まったのである。そもそも、米国では、乳がんや肺がん診療におけるゲノム検査は標準治療となっている。しかし今回の発表は、メディケア対象者はもちろんそれ以外の民間保険を利用する米国民の多くにとっても重要なものとなった。なぜなら、民間保険会社は、公的保険会社の保険適応範囲を考慮して、自社の保険範囲を決定していくためである。よって、公的保険でがん遺伝子検査がカバーされるようになった今、民間保険会社もそれら検査をカバーするようになる可能性は高い。つまり、米国の公的保険が使えるようになるということは、このがん遺伝子パネル検査が、がん患者にとって一般的な検査、治療のひとつになったということができるのである。そしてそれは、Precision Medicine の時代がいよいよ到来したことを告げている。米国のがん遺伝子パネル検査の開発で最大の Foundation Medicine 社は 2017 年に 324 遺伝子を対象とするがん遺伝子パネルを開発し、FDA の承認を得た [48]。それまでにすでに承認が下りていた 15 の分子標的薬に対応するパネルである。そのほかにも、肺がん遺伝子のパネル検査を開発した Thermo Fisher Scientific 社[49]や、大腸がんに対応するパネルを開発した illumina 社[50]などがある。

その臨床成績も好調で、テキサス大学 MD Anderson Cancer Center では、遺伝子解析技術を上げ、スピードをより加速させたことで、その期間を 2 週間程度まで縮めることに成功し、治療薬を早く投与できるようになったことで、生存期間も以前は 9 ヶ月が中央値であったものが現在は 30 ヶ月にまで伸びたという [51]。この様に、メディケア患者をはじめ、がん遺伝子パネル検査が一般に広く普及することで、検査会社は膨大な量のゲノムデータを得ることになる。また、メディケア患者は公的保険利用者のため追跡がしやすく、その治療や転機の詳細なデータも容易に集まるという利点もある。ますますゲノム医療の研究開発が進むであろうと期待が寄せられる。

また、欧州においても米国同様、がん遺伝子パネル検査は始まっている。OECD (Organisation for Economic Co-operation and Development) 諸国の中では米国、ポーランド、ギリシャ以外の全ての国が Universal health care の制度をとっており、がん遺伝子パネル検査も国によってその適応範囲は異なるものの、その範疇に入る。諸外国でもこれら検査の莫大な医療費は悩みの種ではあるようだが、大手製薬会社と、病院が手を組むことによって、製薬会社より検査費用を捻出するのが一般的のようだ。製薬会社は検査費用を提供する代わりに莫大な量のゲノム情報を手に入れることができ、さらなる研究開発に繋げることができる。

## 2.5 大規模ゲノムプロジェクト

現在世界中で大規模なゲノムプロジェクトが進行中である。バリエーションが疾病発症に大きく影響することから、日本でも多因子の影響を調査するコホート研究が進められており、そのためのゲノム整備が始まっている（BBJ[52]、東北MMB[53]、NCBN[54] など）。他にも世界では①HAPMAP1000人プロジェクト[55]や②GWAS研究がその例である。

### ・①HAPMAP1000人プロジェクト

2008年1月22日、国際コンソーシアムが大規模な塩基配列解析プロジェクトを発足した。ウェルカム・トラスト・サンガー研究所(英国ヒンクストン)、米国国立衛生研究所(NIH)の傘下である国立ヒトゲノム研究所 (NHGRI)及び北京遺伝子研究所(BGI)シンセン(中国シンセン)が資金提供しており、世界中の人のゲノム情報を解析し、疾患原因の発見や創薬に役立てようというものである。  
International Consortium Announces the 1000 Genomes Project [55]

### ・②GWAS; Genome Wide Association Study

主に SNP の頻度と、疾病の関係を統計学的に調べる方法のことで、現在あらゆる分野で研究がなされている。

その他にも、各国でゲノム医療に関する取り組みがなされている。米国では、2007 年から Genomic Medicine Program[56]が進行しておりネットワーク型にゲノムコホート研究を進めている。がんや希少疾患、新生児マススクリーニングを対象とし、年間平均 160 億円の予算が投じられている。また、2015 年のオバマ大統領の Precision Medicine 推進演説後の 2016 年からは 100 万人規模のボランティアからなる大型ゲノムコホート = (PMI : Precision Medicine Initiative) [57]が年間 260 億円の予算で始まった。これは遺伝子やライフスタイルに関する各人の違いも踏まえた治療法や予防の確率を目指すものであった。英国では、英国保健省が 2013 年～2017 年まで 10 万人を対象に Genomic England[58]が行われた。がんや希少疾患についてのゲノム解析に 5 年間で 600 億円が投じられた。

## 2.5 小括

次世代シーケンサーの登場で、ゲノム医療は急速に進展した。その技術を使って、それまでであった DNA マイクロアレイをさらに有効活用することができるようになった。その結果、最近の次世代シーケンサーを使ったクリニカルシーケンスが登場し、がん遺伝子変異の個別解析が実施されるようになり、Precision Medicine として新たながん診療の方向性を確立しようとしている。クリニカル

シーケンスではその結果から個々の患者において有効と考えられる医薬品や研究薬剤が見つかる例が 15%弱存在するが、検査費用が高額であるにもかかわらず多くの場合で治療に有益な情報が得られないことが課題となっている。2019 年 1 月に 2 つのクリニカルシーケンス用がん遺伝子検査パネルが承認されたが、今後は医療費の高騰にさらに繋がることも危惧され、新たな問題を生じるだろう。クリニカルシーケンスで先行する欧米諸国も同様の高額医療費の問題を抱えているが、積極的なコホート研究や新薬開発のための製薬会社との共同開発など、クリニカルシーケンスの出口を見据えた研究開発に乗り出し、患者負担を少なくして利益を高める試みが成されており、クリニカルシーケンスを一般診療の一環として迎え入れる準備が始まっている。また、未だ個別に保険承認されていない遺伝子変異に基づく治療医薬承認でも早期の保険収載を可能とするシステム作りが重要である。

クリニカルシーケンスでは未だ検査結果の遺伝子変異の疾患リスク評価が多くの遺伝子でなされていないが、最近発行されたガイドラインにおいてエビデンス分類が作成された。このような遺伝子変異の疾患リスク評価分類が今後重要となることが考えられる。また、現在のクリニカクリニカルシーケンスを行うためには患者自身のがん組織が一定量必要となることから、手術や生検での組織の採取が必須であるため、検査は医療機関で医師が実施することになるが、将来末梢血を利用したリキッドバイオプシーが開発された場合にはより簡便で検査の実施が可能となるため、新たな課題も発生する可能性がある。現在数千〜一万種類の単一遺伝病が発見されている中、日本で指定難病のうち遺伝学的検査の保険収載があるのはわずか 75 疾患であり、その少なさが課題の一つと言える。そして遺伝子検査の結果から偶発的/二次的疾患が発見された場合には遺伝専門家の介入が必須であろうが、現在日本での遺伝専門家は未だ少なく、急増する遺伝子検査に追いついていない現状がある。そして、言うまでもなく、遺伝子解析結果の厳重な管理や、検体の取り間違えなどが絶対に起こらないような管理体制の構築は必須であると言える。

このように、日本における医療としての遺伝子検査ではいまだ課題は存在するものの、体制化や標準化が進められているが、医療の介在しない DTC 遺伝子検査は多くの重要な課題を有することが考えられる。次章では日本における DTC 遺伝子検査について、調査研究と分析を行い、その課題を明らかにしていこうと思う。



## 第3章      日本における DTC 遺伝子検査の 現状と法規制

### 3.1 目的

近年、インターネットなどを利用して、自宅で簡単に遺伝子検査を受けることのできるDTC遺伝子検査が普及してきている。これらサービスでは、祖先のルーツや将来起こしうる疾患、体質の予測診断が手軽にできるというものである。医師法第17条には「医師でなければ、医業をなしてはならない。」と記載されている [59]。しかし、DTC遺伝子検査も2章で述べたクリニカルシーケンスと同様に遺伝子を扱う検査に変わりないにもかかわらず、「医業」にはあたらないと、DTC遺伝子検査事業者は主張している。そのため、クリニカルシーケンスで様々な検討がされているようなシステムの整備や、検体、結果の管理、インフォームドコンセントから遺伝カウンセリングに至るまで、DTC遺伝子検査ではそれらの規制を受けることなく実施され続けている。遺伝子解析ビジネスを実施している会社については経済産業省が委託した平成27年度製造基盤技術実態等調査（遺伝子解析ビジネス等に関する調査事業）において調査報告が成されている。本研究では、新たに一般消費者の目線で得られる情報を確認するために、独自にインターネットを介して得られる情報に関して詳細に調査するとともに、日本におけるDTC遺伝子検査に係る規制の状況について分析した。

### 3.2 方法

DTC遺伝子検査ビジネスを実施している国内事業者をリストアップするため、Google、Yahoo、Bingの検索エンジンを使用して「遺伝子検査」をキーワードに検索を行い、ホームページ上でDTC遺伝子検査ビジネスの情報を提供している事業者を対象として、DTC遺伝子検査ビジネスの詳細を調査、分析した（2017年9月30日現在）。検討項目として、DTC遺伝子検査の事業体制、サポートシステム、検査年齢制限、検査遺伝子項目について解析した。又、法規制、指針、ガイドラインを発行元の各行政機関及び団体のウェブサイトより検索し、それらの規制内容を比較分析した。

## 3.3 結果

### 3.3.1 DTC遺伝子検査のビジネス形態に関する調査

DTC遺伝子検査の直接の消費者窓口となるのはウェブサイト上である。消費者の目線で得られる情報を確認するため、「遺伝子検査」のキーワードでGoogle、Yahoo、Bingの検索エンジンを用いてリストアップされた事業所のホームページを調査した結果、検査の手順は次のようであった。まず、インターネット上でDTC遺伝子検査を申し込むと1週間程度で組織を採取するためのキットが郵送されてくる。普通の遺伝子検査は病院で血液検査を受ける必要があるが、DTC遺伝子検査では、個人が自分で口腔粘膜や唾液、髪の毛、爪などの組織を企業に直接提供し、企業から遺伝子解析の結果を受け取るサービスとなっているため、唾液等を専用キットを使って採取し、検査会社へ返送する。その後一ヶ月程度で検査の解析結果が個人のメールアドレスへ送られてくるシステムであった（図3-1）[60]。

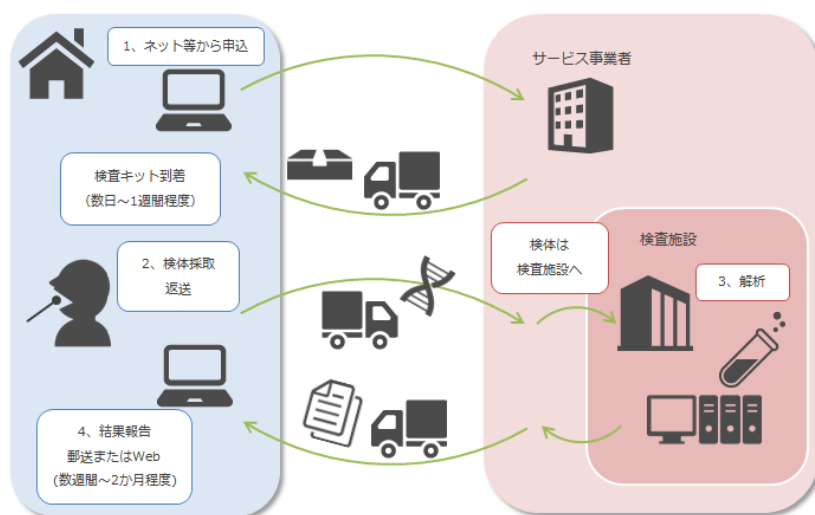


図3-1 DTC遺伝子検査ビジネスのシステム

初めての遺伝子検査

<https://first-genetic-testing.com/genetic-testing/flow.html> HP[60]



DTC遺伝子検査の費用は数種類の遺伝子検査であれば2～5千円程度、300種類以上の遺伝子検査でも3～5万円程で検査を受けることが可能であった。DTC遺伝子検査は診断のためのものではなく、一般的に病院などで受ける遺伝子検査とはそもそも検査対象や目的が異なるため、同レベルで比較することはできないが、病院で行う遺伝子検査に比べ安価で、一度に多くの種類の遺伝子を検査することが可能であった。

### 3.3.2 国内の DTC 遺伝子検査会社の実態

ウェブサイト上の検索より、実際にDTC遺伝子検査ビジネスの情報を提供している事業者は112事業所であった(2017年9月30日現在)。112事業所の内訳は、民間の遺伝子解析業者が72社、医師の介入のあるクリニック形態が21社、エステ会社が12社、スポーツジムが5社、化粧品会社が2社であった。現在、特定非営利活動法人個人遺伝情報取扱協議会（CPIGI）が独自に「個人遺伝情報取り扱い事業者自主基準（CPIGI認定）」という制度を設けている。これはそれら企業が、公平で安全な遺伝子検査サービスを提供するために取り決めた自主基準である。[61]。調査したDTC遺伝子検査取り扱い112事業所の内でCPIGIの認定を受けているのはわずか11事業者のみであった（図3-2）。

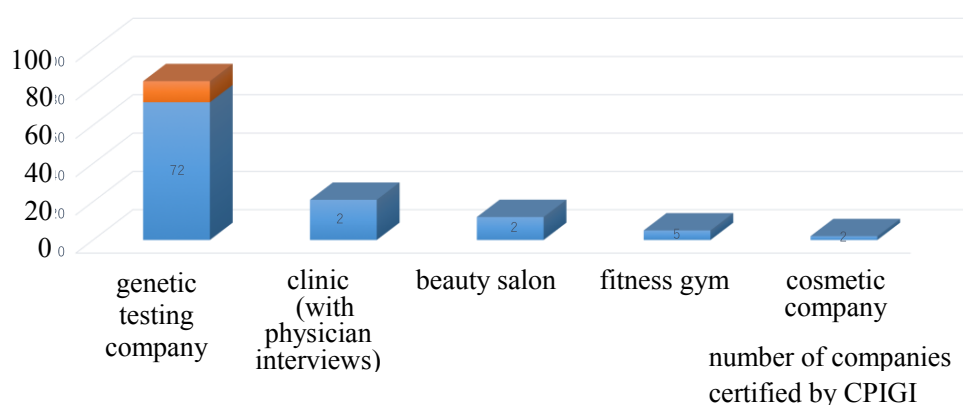


図 3-2 日本における DTC 遺伝子検査事業者数

DTC 遺伝子検査のサポートシステムとしては、遺伝子検査を受けるにあたっての事前説明、検査結果説明、その後のフォロー体制において、医師や遺伝専門家の介入があったのは 44%(一般医師 32%、臨床遺伝専門医 8%、遺伝カウンセラー4%)であり、半数以上は医師の介入が全くないことが明らかとなった(図 3-3)。ウェブ上では相談窓口ありとされていても、実際に対応に当たる担当者が医師、あるいは遺伝カウンセラーではないことがほとんどであった。検査年齢制限に対しては、各事業者によって検査を受けられる年齢制限は異なっており、制限を設けているものは 29%と少なく、また同意書の有無についても様々であった。半数では年齢についての規制や表記が確認できなかった(図 3-4)。

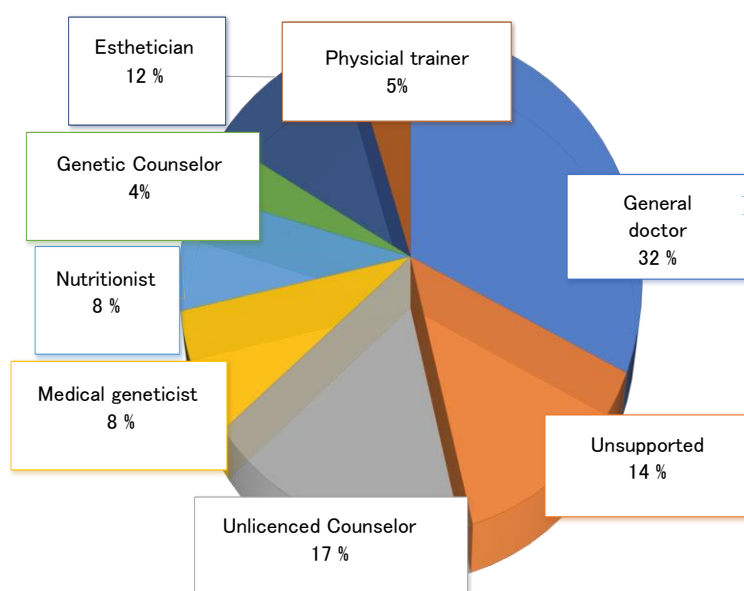


図 3-3 サポートシステム

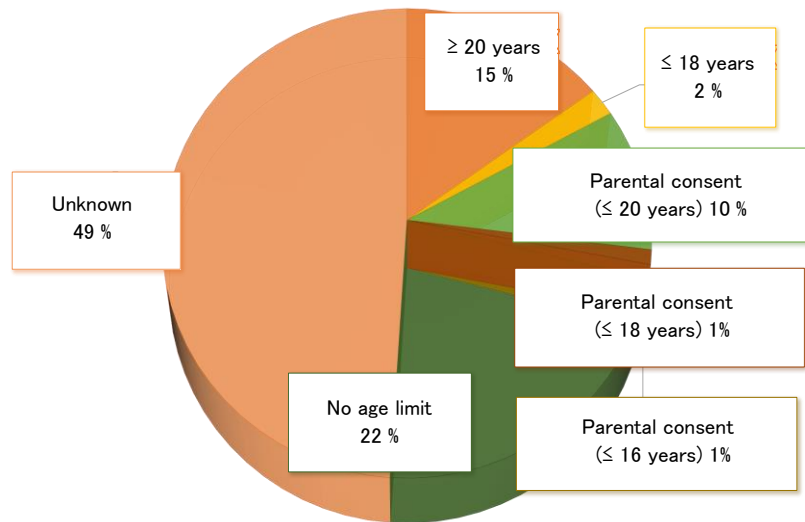


図3-4 年齢制限

検査遺伝子項目としては、肥満やアルコールに関する検査が最も多く実施されており、次いで体質、疾患、肌質、性格適正、男性脱毛、祖先、精神性といった項目が見られた。その中でも将来起こりうる疾患や子供の能力を予測する内容のものが急増していた（図3-5）。肥満やアルコールに関連する検査遺伝子数は2～3種類であるのに対し、その他様々な疾患に関連するとされる遺伝子が多数発見されており、検査遺伝子項目は増加の一途をたどっている（図3-6）。

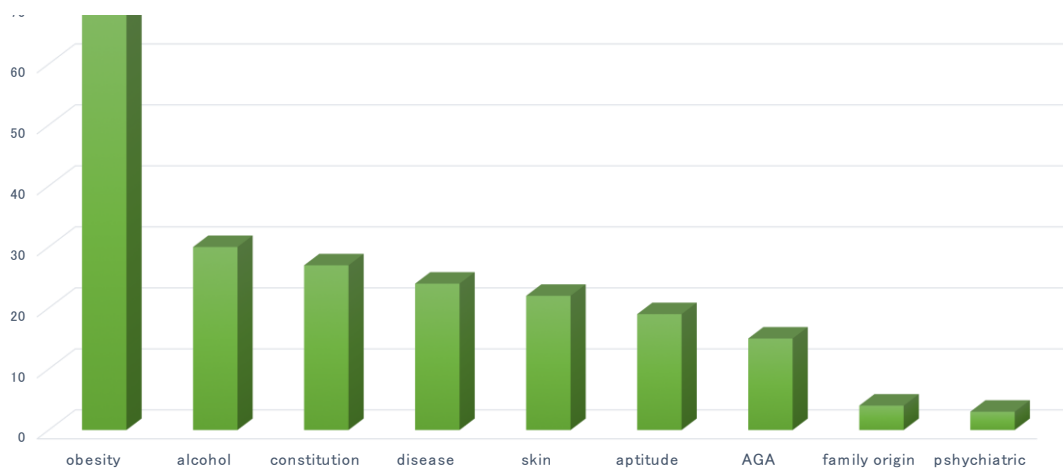


図3-5 DTC遺伝子検査の項目

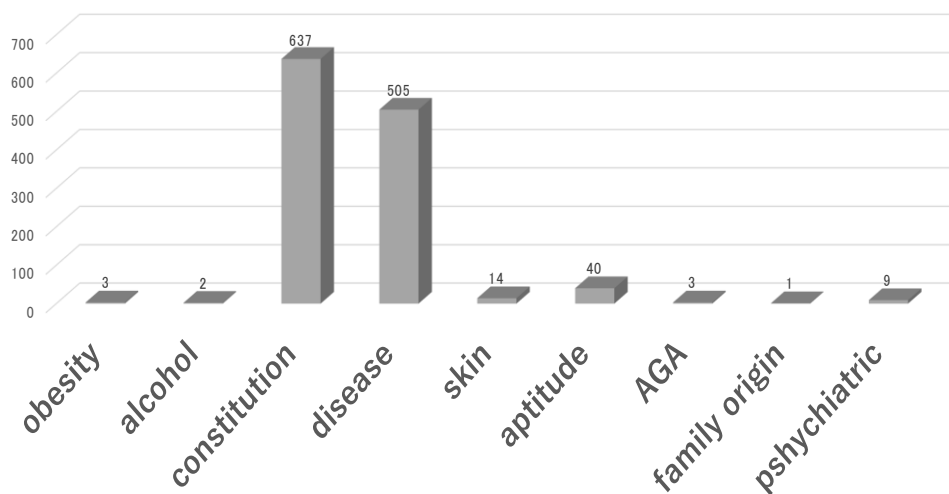


図 3-6 項目別遺伝子数

### 3.3.3 日本におけるDTC遺伝子検査に係る法規制

2019年2月の時点では、我が国において具体的にDTC遺伝子検査を取り締まるような法規制は認められず、2013年に経済産業省から「遺伝子検査ビジネス実施事業者の遵守事項」としてガイドラインが出ているのみであった。その他遺伝子検査全般においても法的な規制はほとんどなく、2018年12月によりやうく医療法の改正により遺伝子検査に関するいくつかの項目が追加になったところである。遺伝子検査全般に関するガイドラインはいくつか作成されており、遺

伝子検査に関わる様々な学会や、機関がガイドラインを発行していた（表3-1）。その中で、DTC遺伝子検査に対して遺伝医学関連10学会は2003年に発行された「遺伝学的検査に関するガイドライン」の中で「臨床的有用性が確立していない遺伝学的検査は行うべきではない。また遺伝学的検査を行うことを宣伝広告するべきではない」と述べている。また、「肥満へのなりやすさや飲酒に対する影響などを調べるいわゆる体質診断とよばれるものも、多因子疾患の易罹患性検査と位置づけて対応すべきでこの検査は医療行為として行われるべきであり、例えばフィットネスクラブなど医療機関以外で行われることがあってはならない。」としている [62]。また、その他のガイドラインにおいてもDTC遺伝子検査の結果解釈が科学的な根拠に乏しいことを指摘した上で、規制の必要性を訴えるものが多く見られた [63]。遺伝専門家の不足も指摘されており、現在日本国内には2018年12月時点で遺伝専門医が1388名、遺伝カウンセラーが243名登録されているが足りていないのが現状である [64]。表3-2に日本における遺伝子診療関連学会と、認定制度をまとめた。

表3-1 日本における遺伝子検査に関するガイドライン

ガイドライン	年	関連機関	内容
遺伝学的検査に関するガイドライン	2003	遺伝医学関連学会(10学会)	単一遺伝性疾患の診断のための分子遺伝学的検査に関する
経済産業分野のうち個人遺伝情報を用いた事業分野における個人情報保護ガイドライン	2004	経済産業省	個人情報の保護、個人遺伝情報の適正な取扱いに関する
個人遺伝情報を取り扱う企業が遵守すべき自主基準	2008	個人遺伝情報取扱協議会(CPIGI)	DNA鑑定、体質、疾患リスクなどに関する遺伝子検査サービスを行う業者に関する
一般市民を対象とした遺伝検査に関する見解	2010	日本人類遺伝学会	能力や性格、易罹患性検査に関する
遺伝子関連検査に関する日本版ベストプラクティスガイドライン	2010	日本臨床検査標準協議会(JCCLS)	遺伝子関連検査の質的保証に関する
医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン	2011	日本医学会	診療における遺伝学的検査・診断に関する
遺伝子関連検査の質保証体制についての見解	2013	日本衛生検査所協会 遺伝子検査受託倫理審査委員会	遺伝子関連検査の質的保証に関する
遺伝子検査ビジネス実施事業者の遵守事項	2013	経済産業省	品質保証や、技術的問題、また倫理的、社会的課題に関する

各遺伝子検査関連機関のHPをもとに作成

表3-2 日本における遺伝子診療関連学会と認定制度

学会名	認定制度
日本人類遺伝学会	臨床遺伝専門医、認定遺伝カウンセラー、臨床細胞遺伝学認定士
日本遺伝カウンセリング学会	臨床遺伝専門医、認定遺伝カウンセラー
日本家族性腫瘍学会	家族性腫瘍カウンセラー、コーディネーター
日本遺伝子診療学会	ジェネティックエキスパート
日本産科婦人科遺伝診療学会	
日本先天代謝異常学会	認定臨床染色体遺伝子検査技師
日本マススクリーニング学会	
日本小児遺伝学会	
日本先天異常学会	日本先天異常学会生殖発生毒性専門家資格認定
日本染色体遺伝子検査学会	認定臨床染色体遺伝子検査技師
日本HBOCコンソーシアム	
日本遺伝看護学会	
日本医用マスペクトル学会	医用質量分析認定士
日本生殖医学会	生殖医療専門医制度、生殖医療コーディネーター
日本遺伝子分析科学同学院	遺伝子分析科学認定士
日本不妊カウンセリング学会	不妊カウンセラー、体外受精コーディネーター
日本卵子学会	生殖補助医療管理胚培養士、胚培養士セミナーおよび胚培養士

遺伝子診療 はてなBOOK 中外医学社 野村文夫 改変

現在日本には、DTC遺伝子検査に関しての法規制が存在しないために、各企業の自主判断によりビジネスが運営されているわけであるが、それら企業が日本でDTC遺伝子検査ビジネスを展開するにあたって遵守すべきだと思われる現存する5つの規制項目を下記に示す。

- ①医療行為に該当
- ②無診察診断に該当
- ③個人情報保護
- ④品質、精度の管理
- ⑤広告規制

#### ① 医行為該当性

まず、国内のDTC遺伝子検査ビジネスにおいて最も際どい問題と言える。医師法第17条では、「医師でなければ、医業をなしてはならない」と定められている。もし、医師以外の者が「医業」を行なった場合、3年以下の懲役、もしくは100万円以下の罰金、又はこれらの併科となる（31条1項、17条）。医業の中には診断も含まれるため、DTC遺伝子検査で遺伝子解析を行いその結果をデータ上から判断するといった行為が「診断」にあたらないのかという問題がある。DTC遺伝子検査企業はこれらの一連の行為は診断ではないと主張し、ビジネスを継続している。

## ② 無診察診断

医師法第20条では「医師が診察を行わないで診断をすること」を禁じている。一部の企業では専属の医者を雇って、医師の判断のもとで行うとしているが、これもまた無診察診断にあたらないのかという問題が生じる。もしも、DTC遺伝子検査会社が医師を雇って返信していたとしても、今度はそれが診断に当たるとの判断で、医師の診察の義務が生じる。医師との対面での結果返却をしないDTC遺伝子検査ビジネスでは、医師法違反の可能性が出てくる [65]。

## ③ 個人情報保護法

2017年5月30日に10年ぶりに改正された個人情報保護法の中で、ゲノムデータが個人情報に当たる旨と、医療機関を介さずに返却された遺伝子検査のデータも個人情報保護法のもと法規制の対象となる文言が追加された。又、利用目的の特定、本人の同意を得ない第三者提供の原則禁止、安全管理措置の実施等が定められており [66] DTC遺伝子検査ビジネスにおいても明確に遵守の必要性があると言える。

## ④ 品質、精度

長らく遺伝子検査において、品質や精度に関する法的な規制はなかったが、2018年12月によりやうく医療法の改正が公布、施行された。医療目的の遺伝子関連検査・染色体検査の責任者（原則、医師または臨床検査技師）の配置が義務付けられ、検査施設のISO 15189の取得が推奨された。また、検体検査の分類が見直され、遺伝子関連検査・染色体検査の分類が新たに作られた [67]。医療目的の遺伝子検査には上記に述べたような法的拘束力を持つ規制事項が発生するが、DTCは医療目的ではないという遺伝子企業側の主張により現段階ではDTC遺伝子検査に向けての法的拘束力はない。

## ⑤ 医療広告

2017年6月の医療法の改正により、ホームページが「広告」として扱われるようになり、キャンペーンのお知らせや、体験談などの記載ができなくなった。リスクや副作用、標準価格の記載の義務なども追加された。DTC遺伝子検査においても医療と判断されるのであれば、インターネット上での販売そのものが難しくなる。

2013年に経済産業省より発表された品質保証を中心とした倫理的・法的・社会的課題や技術課題への対応に関する「遺伝子検査ビジネス実施事業者の遵守事項」はDTC遺伝子検査に関する法規制のない日本において唯一のガイドラインとなるわけであるが、これに関して厚生労働省がDTC遺伝子検査企業73社に対して2017年12月27日に行なったアンケート調査によると、このガイドラインに従っているのは6割程度であり、従っていない、もしくは自社の指針に従うと答えた会社が4割であった（図3-7） [68]。

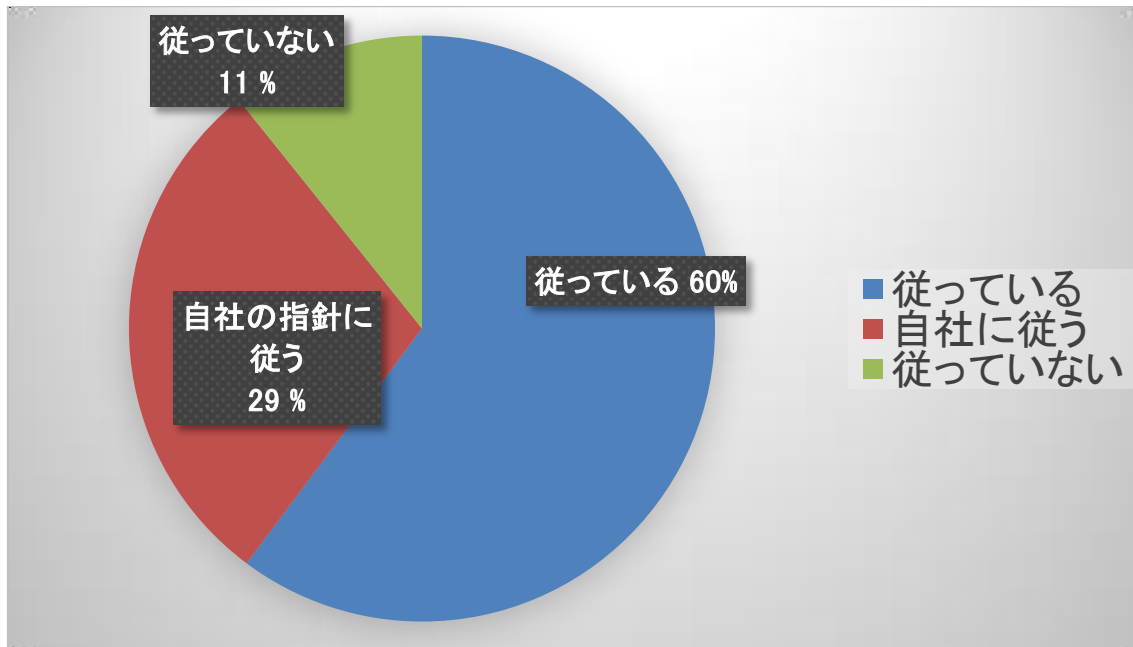


図3-7 DTC遺伝子検査ビジネス 経産省指針守らず  
厚生労働省 2017年12月27日をもとに作成[68]

厚生労働省は、「消費者遺伝子検査ビジネス」

[https://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10601000-Daijinkanboukouseikagakuka-Kouseikagakuka/160330\\_tf\\_s2.pdf](https://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10601000-Daijinkanboukouseikagakuka-Kouseikagakuka/160330_tf_s2.pdf)の中で「診断」に当たらない基準を下記の2つの場合だと言っている [69]。

- 1) 多因子疾患
- 2) 統計データと検査結果を比較しているに過ぎない

1) の多因子疾患は、環境因子や遺伝子因子等が複雑に絡み合っているため、診断に直結する可能性が低いとの判断であろうが、2章の遺伝子疾患でも述べたように、疾患の発現はバリエーションの程度によるため、多因子疾患であれば問題ないとは言えない。今後検査解析の発展により診断に当たらないと思われていたような遺伝子でも、結果が変わってくることは十分に考えられるからだ。こういった判断は非常に難しい。そして何より、上記は厚生労働省の見解に過ぎず、法的な拘束力はない。あくまでDTC遺伝子検査企業の自主判断に委ねられているのである。

### 3.4 考察

#### ① DTC 遺伝子検査の内容

DTC 遺伝子検査では、主には遺伝子を構成している塩基の配列の違いを解析している。SNP (Single Nucleotide Polymorphism) と呼ばれる一塩基の多形



(多様性)の有無を見ており、疾病感受性遺伝子の多くは疾病リスクのオッズ比が2.0以下で、大部分の多型のオッズ比は、1.05~1.3の範囲である[70]。このわずかなSNPの違いと膨大な疾患データを分析し、将来の疾患予測を導き出していることになる。ヒトの場合、平均1000塩基に一つ程度SNPが認められ、体細胞60億塩基対全体では、600万存在することになる。ゲノム中タンパク質をコードしている領域が1.2%程度しかないことを考えるとゲノムの中のSNPの多くは遺伝子機能にそれほど大きく影響を及ぼすとは考えにくい。現在、多くの疾患へのSNPの関与が研究されつつあるが、その多くは確証には至っておらず、それを判断するのは大変困難で膨大なデータベースを解析していかなければならない。今後それら研究が進展することでこの検査が疾患予測に大きく貢献できる可能性も秘めている。しかし現在のところ、DTC遺伝子検査で指摘されたSNPに関して、その検査結果の意味するところは、不確かな疾患予測にとどまる。

## ②DTC遺伝子検査会社の実態

### ・事業者数とCPIGI認定

国内に112事業所見られたDTC遺伝子検査企業の64%は遺伝子検査を取り扱う企業であり、国内施設認証制度であるCPIGI認定を受けているのは全体のわずか10%未満という結果であった。CPIGI自主基準のような認定制度の取得を義務化することにより消費者が適正で有用な遺伝子検査サービスを受けられるようになる。また、このような認証制度が普及していけば、消費者が検査会社を選択する際の参考にするなど、企業努力の姿勢を認め、これら企業の発展につなげていくこともできる。

### ・サポートシステム

サポートシステムにおいては全く遺伝専門家が介入していない割合が半数以上見られ、検査結果に不安や疑問が生じた場合の適切なカウンセリングシステムの不足があった。今回の調査全体を通して言えることは、ほとんどの企業が遺伝子検査をするにあたって必要であろうと思われる検査の品質や精度、管理の問題、インフォームドコンセントについての記載がなく、連絡先の記載もないため問い合わせることすらできない状態であった。これら検査は間違った情報や誤解を生みかねない繊細な分野であることを踏まえ、患者や消費者の疑問に対応するための制度は必須と考えられる。

### ・年齢制限

年齢制限に関しても規定があるのは30%未満と少なかった。2003年の遺伝子関連10学会が作成した「遺伝学的検査に関するガイドライン」では子ども(未成年者)を対象とした遺伝子検査について、「将来の自由意思の保護という観点から、未成年者に対する遺伝学的検査は、検査結果により直ちに治療・予防措置が可能な場合や緊急を要する場合を除き、本人が成人に達するまで保留すべきである」と定めている。しかし、現状では子どもの体質や疾患はもとより、才能や性格といったものまで遺伝子で判断しようとする検査キットも販売され

ている。自分の子どもに将来どのような能力があるのか。どんな習い事をさせたいのか。そういったことのためにDTC遺伝子検査を利用する親が増えていく。子ども用の教育雑誌にDTC遺伝子検査キットが付録としてついているものまで販売されていた。親は、我が子のために検査を依頼するのであろうが、我が子であっても自分以外の遺伝子検査を勝手に行うというのは問題である。そこには遺伝子検査というものへの理解がなされていない現状がある。もしくは、DTC遺伝子検査はもはや遺伝子検査という枠ではなく、もっと娯楽要素の高い一種の占いのような感覚になっていて、さほど大きな問題と捉えていない社会ができあがっているのかもしれない。

#### ・検査項目

検査項目数でも特に多かったダイエットに関する検査キットはエステやフィットネスジムなどのウェブサイトで販売されているケースも多く、遺伝子検査項目数も2~3と少ないため、価格が手頃であることもあり特に人気が高かった。しかしその検査結果により、痩身用のサプリメントを勧めたり、新たなジムメニューを勧めたり、クリニックと提携して、健康診断を勧めるといったビジネスも見られた。検査以外のその他の商品を販売するための手段として利用されているおり、DTC遺伝子検査を医療として考えるならば、やはりこれは医療広告の違反につながると考えられる。有名人のテレビコマーシャルへの起用もそれを増長させている。そして、DTC遺伝子検査の一番大きな問題とも言えるのは、診断に直結するような遺伝子検査が混ざっていることである。先に述べたような娯楽要素の高いその他多くの遺伝子と同じように検査されているのである。それらの遺伝子は明らかに診断にあたるものであり、非医療のDTC遺伝子検査で行われるべき内容の検査ではない。その詳細については、5章で詳しく述べる。

#### ・法規制

現在、日本にはこのような様々な問題に対応するような法的な規制がほとんどない。2018年12月の医療法の改正によりようやく遺伝子検査の品質や精度に関する規制が追加となったが、それ以外は従来の医師法と個人情報保護法やガイドラインでカバーしておけば、DTC遺伝子検査も問題にはならないという見解なのかと疑われる。個人の判断や自主性に任せるといふほど、国民の遺伝子検査に対する理解や知識はまだ成熟していないと思われる。

### 3.5 小括

日本における DTC 遺伝子検査はウェブサイト上で容易にアクセスが可能であり、検査自体も速やかに実施可能であった。検査項目の多くは肥満、アルコール、体質などに関連する内容であったが、がん等の疾病リスクに言及しているものもあった。その多くは医師の介入なしで実施されており、サポートシステムにも課題が認められた。DTC 遺伝子検査は医療か非医療かといった様々な課題があり、そのことによって生じる可能性のある消費者の不利益に対するリ

スク対策が講じられていない。消費者を守るための法規制も十分とは言えない。今後、日本において **DTC** 遺伝子検査を適切な形で発展させて行くためには日本社会に適合した新たな規制の枠組みが必要と考える。

## 第4章      米欧における DTC 遺伝子検査の 現状と法規制

## 4.1 目的

DTC 遺伝子検査は日本国内だけでなく世界中に広まっている遺伝子検査である。現在、世界最大の DTC 遺伝子検査の会社に、米国カリフォルニアに拠点を置く「23 and me」がある。2006 年 4 月に Google が出資し、遺伝子解析スタートアップ企業を立ち上げた。翌 2007 年にはインターネットを通じて宣伝・販売し、DTC 遺伝子検査としてのサービスを開始した。唾液を採取するのみといった簡単な検査方法と、自身の遺伝子情報が約 1 万円前後で解析可能といった利便性がうけて、その後売り上げを伸ばしていった 23 and me であったが、2013 年 11 月に FDA は「唾液採取キットおよびパーソナルゲノムサービス」が法規制に反するとの見解で、それらサービスの即時停止を求めた [71]。そのニュースは瞬く間に全世界に発信され、そのことによって米国では祖先検査と常染色体劣性遺伝性疾患の保因者検査以外は事実上禁止となった。しかし、その後も FDA との対話を粘り強く続けてきた 23 and me は 2017 年 4 月にそれまで禁止されていた疾患予測検査のうち 10 疾患（パーキンソン病、後発アルツハイマー病、セリアック病、 $\alpha 1$  アンチトリプシン欠乏症、原発性ジストニア、第 xi 因子欠乏症、タイプ 1 ゴーシェ病、グルコース 6 リン酸脱水素酵素欠損症、遺伝性ヘモクロマトーシス、先天性血栓性素因）の許可を得ることに成功した [72]。2018 年には BRCA1 と BRCA2 遺伝子検査キットの許可も下りることとなり [73]、現在では世界 48 カ国でビジネスを展開している。同様に DTC 遺伝子検査ビジネスを行なっている多くの米国企業も FDA の厳しい規制により一旦はその姿を消していたが、近年規制が整えられることで徐々に一般市民に定着しつつあると言える。DTC 遺伝子検査が将来の Precision medicine の一端を担う可能性も出てきたと言える。米国では 2018 年には 2000 万人以上の人々が DTC 遺伝子検査を受けており、その影響は人々の日常生活にも及んでいる。

2018 年 4 月、カリフォルニア州警察がゴールデン・ステート・キラーの容疑者を逮捕したと発表した [74]。この事件は 1970 年から 1980 年にかけて、13 歳から 41 歳までの 45 人の女性をレイプし、少なくとも 12 人を殺害した元警察官であった犯人を GEDmatch[75]という DTC 遺伝子検査会社のデータを利用することで特定し、40 年以上を経て逮捕に至ったという事件である。23 and me やその他大手の企業では、遺伝子情報を警察などと共有する際は、消費者の同意と捜査令状や裁判所の命令が発行される必要がある。厳しい規定を設けているわけであるが、その他多くの小規模企業ではそのような規定はなく、より多くの人が閲覧可能なオープンプラットフォームを採用している。GEDmatch もそのような会社の一つで、無料オンライン家系図のデータベースを売りにしており、ユーザーデータを管理するためのプライバシーならびに法的制約がないオープンプラットフォームであった。GED マッチのサイトには約 100 万件の DNA プロフィールが登録されていて、家系図学愛好家たちがさまざまな商用の DNA 検査会社から得た検査結果を比較するためにアップロードしたものだ。警察によるデータベース検索を禁じている 23 and me とは違い、GEDmatch は捜査官がデータベースをどう使ってよいか明白には規定していなかった。警

察は容疑者の血痕や精液から DNA プロフィールを作って GEDmatch にアップロードしていたのだ。本人の登録はなかったが、犯人の血縁者がこのサイトのユーザーであり、そのことから捜査線上に犯人の名前が浮かんだという。犯人逮捕につながったのはもちろん喜ばしいことではあるが、これら企業の守秘義務はどこから発生するか疑問が残る。消費者のプライバシーはこれで守られていると言えるのかといった問題が生まれた。全米で 2000 万人以上が遺伝子情報を提供しているとすると、このような手法で、ほぼ全ての人の検索が可能だと言えるかもしれない。そしてもうすでに、これだけ多くの人の遺伝情報が公開されてしまっていると、現時点でそれを規制することは手遅れだと言わざるを得ない。このように米国では社会的にも様々な課題が表出している。

一方、欧州諸国ではどうかというと、基本的には DTC 遺伝子検査は法的に規制されており、DTC 遺伝子検査ビジネスを自由に行うことができない。それでも米国からキットを取り寄せて検査を受ける人々があり、国境を越えての規制の難しさが問題となっている。DTC 遺伝子検査の先進国であるアメリカと、早くから生命倫理のリテラシーの確立している EU において、DTC 遺伝子検査ビジネスの現状を調査し、それら諸外国の DTC 遺伝子検査に関する法規制を多方面から分析することで、日本における DTC 遺伝子検査の方向性を検討する。

## 4.2 方法

### ① 米国における DTC 遺伝子検査の現状と法規制

米国の連邦法と各州法における遺伝子検査に関する法規制、指針、ガイドラインを発行元の各行政機関及び団体のウェブサイトより検索調査し、DTC 遺伝子検査に関する各州の取り扱いの違いを比較検討するとともにその実態を調査した。(2018 年 3 月)

### ② EU における DTC 遺伝子検査の現状と法規制

EU26 カ国における遺伝子検査に関する法規制、指針、ガイドラインを発行元の各行政機関及び団体のウェブサイトより検索し、それらの規制内容を比較分析するとともに、DTC 遺伝子検査企業の実態を調査した。(2018 年 12 月)

## 4.3 結果

### 4.3.1 米国における DTC 遺伝子検査の現状

#### ・米国における DTC 遺伝子検査企業

米国におけるインターネットで検索できる DTC 遺伝子検査企業はウェブ上では 2018 年 3 月現在、301 社認められた [76] (図 4-1)。米国における DTC 遺

伝子検査ビジネスは 2000 年ごろから始まっており、その簡便さと安さが受けて事業はあっという間に拡大し、2005 年頃には 700 社以上がウェブ上でこのビジネスを展開していたという。しかし、その後、米国政府の規制が始まったことによりその規制条件を満たせなかった企業は自然と姿を消していった。米国内では現在、連邦法による法的規制はないものの、各州法において規制があるために、各州により DTC 遺伝子検査の内容は大きく異なる。しかし現在でも一時の勢いは失ったものの、各州の厳しい規制をパスし、今後その技術をさらに発展させていこうとするいくつかの企業が生き残り、米国内で確かな地位を確立しつつある。

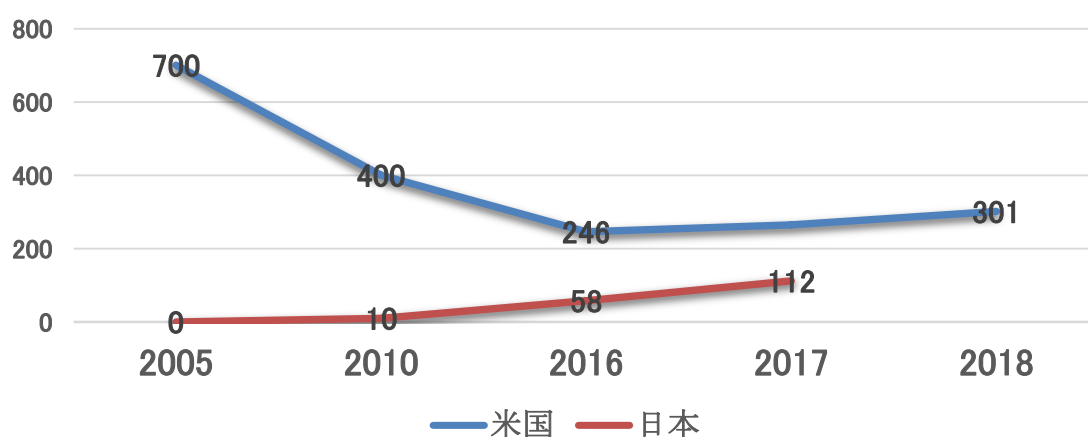


図 4-1 日米における DTC 遺伝子検査企業社数

Data on Direct-to-Consumer Genetic Testing and DNA testing companies をもとに作成[76]

米国で DTC 遺伝子検査を受けたことのある人は実に 2000 万人以上いると言われている。その数は年々増加しており、その中心は祖先を探る検査が多くその内の 700 万人を占める（図 4-2）[77]。

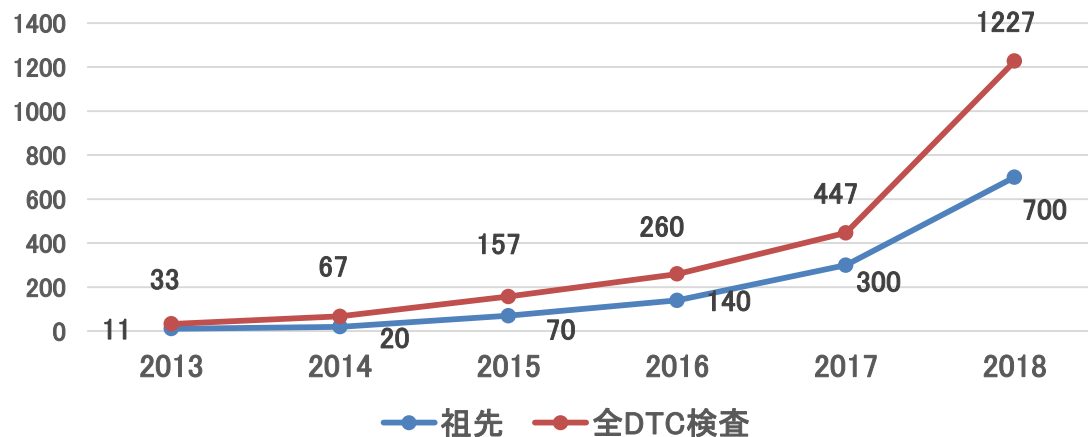


図 4-2 米国にて DTC 遺伝子検査を受けた人の数

[Antonio Regalado](#) 2017 was the year consumer DNA testing blew up February 12, 2018 をもとに作成[77]

#### ・米国における DTC 遺伝子検査項目

DTC 遺伝子検査の検査項目も日本のものと比べるとかなり違いが見られた。日本では、ダイエットやアルコール耐性、自身の能力に関するような検査が多かったのに比べ、米国では圧倒的に祖先のルーツを調べる検査が多かった（図 4-3）[78]。これは日本に比べて多くの民族が住む米国では祖先のルーツに興味を持つ人が多いためであろう。そしてそれにも増して米国で多かった検査項目が親子鑑定に関する検査であった。



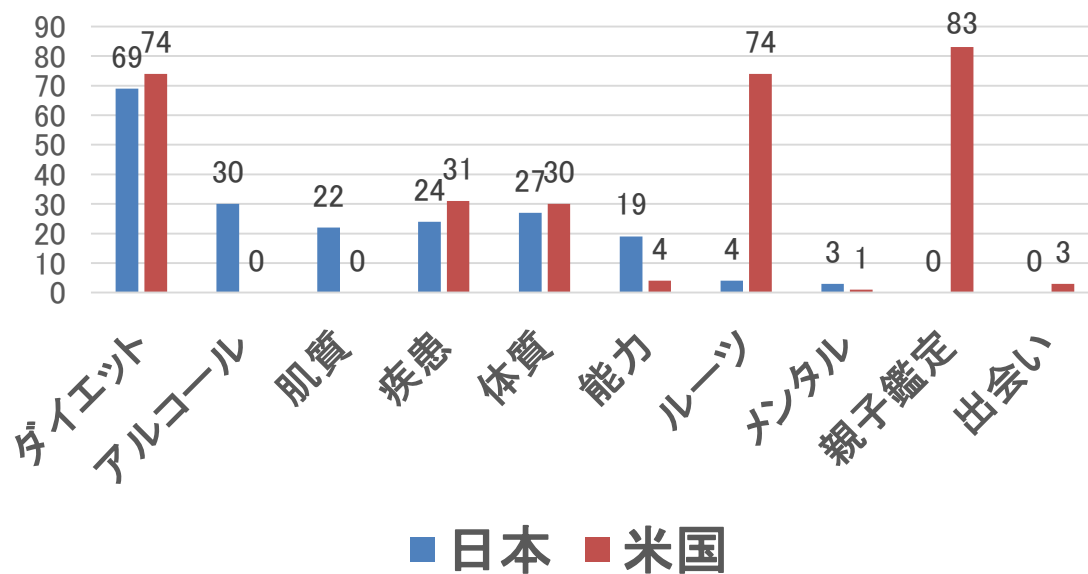


図 4-3 日本と米国での DTC 遺伝子検査の項目比較

Andelka M. Phillips 'Only a click away – DTC genetics for ancestry, health, love...and more: A view of the business and regulatory landscape' March2016 をもとに作成[78]

### 4.3.2 米国における DTC 遺伝子検査の法規制

#### ・米国における DTC 遺伝子検査の規制状況

米国においては、DTC 遺伝子検査を取り締まる連邦法は存在せず、FDA が発表した法的拘束力のないドラフトガイダンスのみが存在した。そのため実質 DTC 遺伝子検査を法的に拘束しているのは各州法によるものであった(図 4-4)。13 州では完全に DTC 遺伝子検査は禁止されており、12 州では条件付きで検査が行われている状況であった。また、26 州では DTCGT に関する特定の法律は認められなかった。

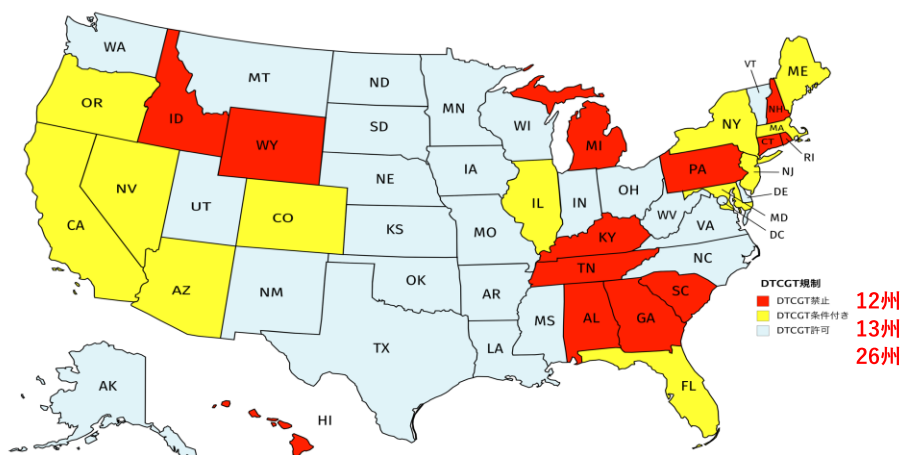


図 4-4 米国州別 DTC 遺伝子検査の規制状況

・米国における DTC 遺伝子検査の政策と政党の関わり

図 4-5 は 2016 年に行われたアメリカ大統領選挙での各州別指示政党を色分けした図である。赤がトランプ率いる共和党、青がクリントン率いる民主党政権であるが、図 4-4 の DTC 遺伝子検査の規制と比較すると、一部規制のある州と民主党の間には相関性がある可能性が示唆された。ワシントンポスト紙が 700 近い DTC 遺伝子検査に関する文献を検討した結果、この問題に関しては、共和党が推進派、民主党が懐疑派であろうと述べている [79]。そうすると、党の政策と DTC 遺伝子検査の規制に関しては多少なりとも影響を及ぼしていることが推察される。

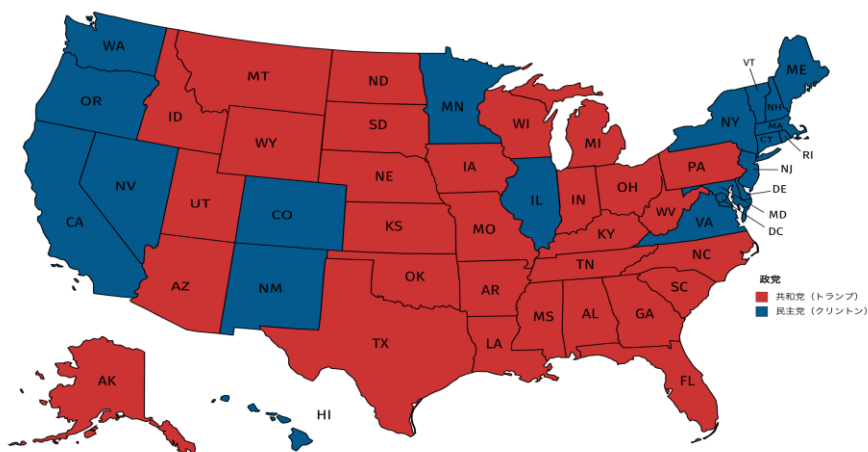


図 4-5 米国州別 政党色分け (2016 年 共和党・民主党)

#### ・米国における DTC 遺伝子ビジネスの実態

インターネットで検索できる DTC 遺伝子検査企業は 2018 年現在、米国内において 301 社認められた。中でもカリフォルニア州は 26 社と最も多く次いで、テキサス州 14 社、マサチューセッツ州 12 州と続く (図 4-6)[80]。図 3-1 と照らし合わせてみると、DTC 遺伝子検査が可能な州のほとんどに DTC 遺伝子検査企業は存在しており、総数も 62 社と多い。しかし、総数が最も多かったのは一部規制が設けられている 12 州でその総数は 78 社であった。DTC 遺伝子検査が禁止されている 13 州でも 16 社が運営しており、その運営方法に疑問が残る。また、301 社のうち、ウェブサイト上に所在地の記載がないものが 70 社あり、その管理体制の不備が感じられた。

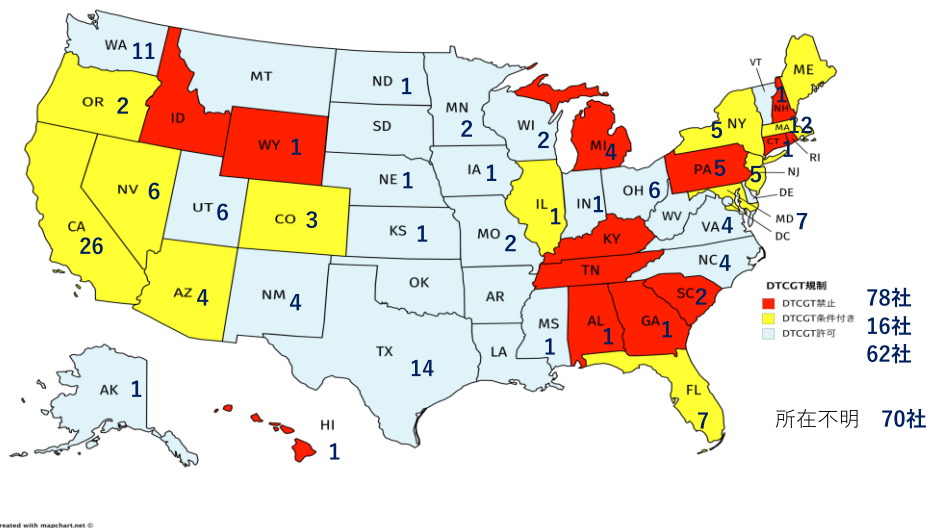


図 4-6 米国州別 DTC 遺伝子検査事業者数

#### ・FDA と CMS

DTC 遺伝子検査の盛んな米国での規制であるが、主に 2 大組織により遺伝子検査の規制が行われていた。FDA(the Food and Drug Administration): アメリカ食品医薬品局と CMS(the Centers for Medicare and Medicaid Services):アメリカ合衆国保健福祉省である [81]。DTC 遺伝子検査は米国の遺伝子検査の中でも比較的新しい分野であり、その臨床的有用性はまだ成長過程にある。分析的妥当性、臨床的妥当性、臨床的有用性はもちろんのこと、倫理的法的社会的課題に関しても検証が進められている。

1988 年 CMS は CLIA (Clinical Laboratory Improvement Amendments : 臨床検査室改善法) を出し、米国内の全ての臨床検査室は CLIA 認定を受けな

ければならないという法律を作成した。CLIA の目標は、臨床検査の質を定めることにあり、使用手順の立証や検査の技術資格等を含んだ「The CLIA Framework」を作成した。LDT (laboratory-developed test;薬事未承認検査法)と呼ばれる研究室内で開発、実施されるすべての検査を規制するものである。しかし、これらは分析的妥当性を検証することはできたが、臨床的妥当性に欠けることから、1990 年頃から米国議会は、FDA にもこの分野への参入を求める動きが見られるようになった。そして、2010 年に FDA も遺伝子検査全般へ介入し、その規制システムはさらに複雑化していくことになる。

FDA の主な取り組みは国民の健康と、薬剤の効能と安全性、生物学的製品と医療機器の安全性の確保である。FDA における医療機器とは「疾病その他の病状の診断、または治癒、緩和、治療または予防に使用することを意図した器具」と定義される [82]。そして、DTC 遺伝子検査は検査キットを販売するのではなく、郵便でサンプルを送り返してもらったものを、企業の研究室内で検査するため、FDA の承認を受ける必要がなく CMS の規制下である LDT であるという分類をされている。そのため CLIA の下では精度のレビューや必須の技術試験もない。そして DTC 遺伝子検査企業の独自のデバイスで検査は行われていった。しかし、2005 年の NGS の登場により遺伝子検査が急速に普及し、DTC 遺伝子検査の数も増加して行く中で、それに脅威を感じた FDA は 2014 年ついに LDT に対する新しいガイダンスを作成したが、これらは、未だドラフトであり法的拘束力を持たない [83]。そのため、現在米国内で実際に DTC 遺伝子検査を取り締まっているのは各州法のみとなり、全国で統一した規制のない状態が続いている。これは DTC 遺伝子検査に限らずヒトの生殖クローニングにおいても同様の状態が見られ、それぞれの州で見解が異なり禁止している州とそうでない州がある。そのため、幹細胞研究の内容は州により大きく異なる [84]。このようなことから、DTC 遺伝子検査企業は、罰則を避けるために各州の独自の規制と要件を遵守しなければならないという課題に直面している。DTC 遺伝子検査の先進国である米国においてもこの分野は発展途中と言わざるを得ない。特に米国の場合、連邦法と州法があることから他国に比べ規制方法は複雑である。また、FDA と CMS の二つの機関で規制することもこれら規制を複雑化する要因の一つだと言えるであろう。

#### ・ FDA の DTC 遺伝子検査への取り組み

FDA の取り組みとして、2013 年 11 月に 23 and me に対し、200 以上の DTC 遺伝子検査項目について即時サービス中止するように警告状を送った。しかしその後も FDA との対話を継続した同社は 2015 年 2 月には Bloom 症候群の保因者スクリーニングに対して承認を取得し、ついで 2015 年 10 月には FDA の要件を満たす項目に関しての 199 ドルパッケージサービスの販売の許可を得た。2015 年 11 月に FDA は薬物応答性に関する DTC 遺伝子検査会社 3 社 (Harmonyx 社、DNA4Life 社、Pathway Genomics 社) に対し、必要資料未提出を理由に警告状を送った。それ以外にも、DNA-CardioCheck 社、

Interleukin Genetics 社、Healthspek 社、Genomic Express 社に対しても同様の勧告を行なっている [85]。

#### ・医療と非医療

FDA では DTC 遺伝子検査に関してはその項目により、ドラフトガイダンスの中で強制したい LDT の要件を Class I ～Ⅲに分類している（表 4-1）[86]。祖先検査に関しては FDA の分類対象とならず、それ以外の DTC 遺伝子検査は FDA の分類対象とされていた。しかし、実際のところ、各遺伝子に関してどのクラスに分類されるのかといった明確な規定はなく、企業側はその都度 FDA との話し合いによりクラス分けがなされている現状である。また、州法においては各州により医療か非医療かに関する見解は異なるため、DTC 遺伝子検査企業は各州法の規制にも準じる必要がある。

表 4-1 FDA による DTC 遺伝子検査の分類

FDA 規制対象外	—	祖先に関する検査
FDA 規制対象	Class I	栄養に関する検査
FDA 規制対象	Class II	健康に関する検査
FDA 規制対象	Class III	薬剤応答性検査

製基盤技術実態等調査（遺伝子解析ビジネス等に関する調査事業）報告書改変[86]

#### ・州法

表 4-2 に各州の DTC 遺伝子検査の規制事項をまとめた [87]。すべての州には遺伝子検査を規制する権限がある。また、CLIA は「遺伝子検査は許可された人のみが依頼することができる」としているが、許可された人の定義も各州によって異なっていた。

米国内の 13 州では医師の介入や、実験室ライセンス、インフォームドコンセントの有無、および臨床検査の定義といった厳密な解釈を課すことによって DTC 遺伝子検査を効果的に禁止していた。また、12 州では一部規制を設けることで容易に DTC 遺伝子検査が行えないような状況を作り出していた。こうすることによって消費者にとってより安全なサービス提供を推進しようとするものであった。

DTC 遺伝子検査を規制するに当たって、概ね以下 4 つのタイプのいずれか、または複数を州法に盛り込むことで規制が行われていた。

表 4-2 に米国州別 DTC 遺伝子検査の規制方法の一覧を示す。

#### 規制 4 タイプ

- ① DTC 遺伝子検査を依頼する権限
- ② インフォームドコンセントの要件
- ③ 施設認証の義務付け
- ④ 医療行為の定義

表 4-2 米国州別 DTC 遺伝子検査の規制方法

州	①検査を依頼する 権利	②インフォームド コンセント	③施設認証の義務	④医療の定義
Alabama	○			
Alaska			○	
Arizona	○	○		
Arkansas				
California	○	○	○	○
Colorado				○
Connecticut	○			
Delaware				
District of Columbia				
Florida	○	○	○	○
Georgia	○			
Hawaii	○			
Idaho	○			
Illinois	○			
Indiana				
Iowa				
Kansas				
Kentucky	○	○		
Louisiana				
Maine	○	○	○	
Maryland	○			
Massachusetts	○			
Michigan	○	○		○
Minnesota				
Mississippi				
Missouri				
Montana				
Nebraska				
Nevada	○			
New Hampshire	○			
New Jersey	○			
New Mexico				
New York	○	○	○	○
North Carolina				
North Dakota				
Ohio				
Oklahoma				
Oregon	○			
Pennsylvania	○			
Rhode Island	○			
South Carolina	○			
South Dakota				
Tennessee	○	○		
Texas				
Utah				
Vermont				
Virginia				
Washington				
West Virginia				
Wisconsin	○			
Wyoming	○			

橙:DTC 禁止 緑:DTC 一部規制 青:DTC 可能

Survey of Direct-to-Consumer Testing Statutes and Regulations Genetics and Public Policy  
Center Berman Institute of Bioethics Johns Hopkins University をもとに作成[87]

表 4-2 から、DTC 遺伝子検査を規制するのに最も多く取られていた方法は、①の DTC 遺伝子検査を依頼する権限を決める法律であった。また、規制があまりされていない州では DTC 遺伝子検査も可能である場合が多く見られたが、規制が多く見られる州においては、DTC 遺伝子検査が禁止されているわけではなく、一部規制している州に見られることがわかった。

### 1) DTC 遺伝子検査を依頼する権限

DTC 遺伝子検査を規制するに当たって最も多く取られていた方法は、検査を依頼する権限を管理する法規制を作ることだった。「許可された人」の定義を変更することにより、州は医師または他の有資格者の介入なしに企業が消費者に直接サービスを提供することを、効果的に防止することができていた。

ニューヨーク州の規制では、「臨床検査室は、免許を持った医師または法律で許可された人の依頼があった場合にのみ検体を検査しなければならない。検体の検査を依頼することができる他の認可された人物には、歯科医、カイロプラクター、医師の助手、認可された助産師、看護師、警察官、裁判官が含まれる。いかなる者も、医師、代理人、または法律によって許可された者が、研究目的でその結果を使用することを除いて、ヒトの疾病または病状の証拠のために提出された検体の検査または分析の結果を許可されたもの以外に報告してはならない。医師または他の認可された人の書面による同意がない限り、関係する患者に報告書を発行してはならない。」[88]と書かれている。

カリフォルニア州法には、医師以外の者が依頼することのできる特定の検査項目が記載されている。これらには、「妊娠、血糖値、コレステロール、潜血」などが含まれており、このリストには遺伝学的検査は含まれていない。つまり、カリフォルニア州の DTC 遺伝子検査会社からの依頼は医師を経由しなければならないということになる。[89]。

### 2) インフォームドコンセントの要件

医師の検査依頼および実験室の認証取得義務に加えて、インフォームド・コンセントの条件を付加することによって、DTC 遺伝子検査を規制することもできる。

ニューヨーク州の法律では、検査の目的、検査される疾患または状態の記述、および結果を開示することができる人物の名前といったインフォームドコンセントの項目が規定されている [90]。

### 3) 施設認証の義務

認証取得義務による DTC 遺伝子検査の規制は、サービスの範囲を規制し、無資格の人がサービスを提供しようとするのを防ぐことができる。

ニューヨークの Clinical Laboratory Evaluation Program (CLEP) は CLIA と同じくらい厳しい要件を研究所に課しているため、ニューヨーク州では CLIA は免除される[91]。ニューヨーク州では、全員の分析的および臨床的妥当性検査、市販前の全検査の承認 (FDA の承認を受けていない検査を含む) と、2 年

ごとの検査内容の見直しを行っている。[92]。ニューヨーク市民のサンプルを扱うすべての研究所がこの認証を取得する必要がある。

メリーランド州では、品質管理、安全手順などの基準を含む、研究所の品質保証基準が確立している [93]。さらに、メリーランド州では医師が州内で許可されていない研究室に検体を送ることを禁じている。

#### 4)医療行為の定義

医師が遺伝子検査を依頼することを許可する法律がなくても、州は医療行為の定義の解釈によって DTC 遺伝子検査を規制することができる。

一部の DTC 遺伝子検査企業は、健康関連の素因に関する情報を提供するだけであり、医療行為に関与していないと主張している [94]。しかし、実際のところ、重度の疾患や、その他の健康状態の可能性に関する情報を提供していることもある。

しかし、DTC 遺伝子検査が医療行為であるかどうかを判断することは時として困難な場合がある。例えば、祖先の検査は医療行為ではなく、単一遺伝子疾患の決定的な診断となる検査が行われることは完全に医療行為の一環と言えるだろう。しかし、バリエーションの問題もあり、それぞれの DTC 遺伝子検査企業がどこからが医療行為にあたるかということを目ざ線引きしている状況である。

2008 年 6 月、カリフォルニア州はニューヨーク州とメリーランド州とともに、DTC 遺伝子検査のような疾患リスク評価をする遺伝子検査を州規制の範囲内であると判断し条件付きで許可している [95]。

このように医療行為の定義を利用することで、直接的な抑止力にはならないが DTC 遺伝子検査を規制するための一つの手段となる。

#### 各州の違反行為に対する対応

##### ① 停止命令の警告

2008 年 6 月、カリフォルニア州公衆衛生局は、業界リーダーの 23 andMe、deCODEme、Navigenics を含む 16 の遺伝子検査会社に、州法違反を通知し、遵守の証拠を提出するまで検査を中止するよう命じた手紙を送った。

さらに 2008 年 6 月 23 日、いくつかの DTC 遺伝子検査会社が医師の指示なしにカリフォルニア住民へ DTC 遺伝子検査の結果を郵送したとして、カリフォルニアでの DTC 遺伝子検査サービスの販売を中止した。

ニューヨーク州保健局は、2007 年 11 月から 2008 年 6 月の間に、26 社にカリフォルニア州と同様の休止警告書を郵送した [96]。このような規制が強化されたことでこの時点で不法に行っていた DTC 遺伝子検査企業数は減少していった。

##### ② 施設認証取得義務

2008 年 8 月、カリフォルニア州は Navigenics と 23 andMe に施設認証を認めている。それらの研究室は有効な遺伝分析手順を示し最新の科学文献に基づいていたからである。2010 年には、カリフォルニアで 15 の研究室が認可を得ている。



### ③ 民事罰金

多くの州では遠隔医療行為に関連した特定の法律を採択した [97]。診察には医師による対面形式の診療の必要性があることを規定しているものであるが、例えば、カリフォルニア州は適切な診察と診断がなされていない状態で、患者に危険な内服薬を処方した場合、医師に対して最大 25,000 ドルの罰金を科す。この規定は DTC 遺伝子検査企業が医師を雇用してサービスを展開することを防ぐことができた。対面式での従来の診察スタイルでなく、DTC 遺伝子検査をオーダーするだけの医師に罰則を科すシステムの一つである。

#### ④ 一般市民への告知

2011年3月、メリーランド州検事総長は、「在宅遺伝検査に注意喚起」と題するオンラインメールを発表した[98]。そのことにより顧客は検査を受けることに慎重になり、その州でのDTC遺伝子検査ビジネスの衰えにつながった。

#### その他米国における遺伝子検査に対する法制度

今まで述べてきたように複雑な規制様式の中で、遺伝子差別による不利益から米国民を守る法律が必要であるということから、2008年米国遺伝子情報差別禁止法（Genetic Information Non-Discrimination Act : GINA）が成立された[99]。これにより、遺伝情報の保険加入時の利用（保険料の決定や加入資格など）と雇用者が遺伝情報をもとに従業員を差別することが禁止された。この他にも、米国では普及する遺伝子検査問題に備えて、様々な取り組みがなされている。米国雇用機会均等委員会（Equal Employment Opportunity Commission : EEOC）は雇用時に受けたあらゆる差別を訴えることのできる機関であるが、EEOCへの「遺伝情報による差別」の訴えは、年々増加しており、2014年にEEOCへ訴えられた全件数8万8778件中、遺伝情報差別は0.4%であるが、今後ますます増加することが予想される[100]。また、倫理的・法的・社会的課題（Ethical, Legal and Social Implications:ELSI）も大きな問題の一つとして扱われている。米国ではELSIプログラムのためにヒトゲノム計画の予算の5%以上が割り当てられるよう規定されている。その予算は1990年の157万ドルから2013年には1800万ドルにまで増加している[101]。これだけをとってみても、遺伝子関連の課題は多く、今後の対策が必要であるのはいうまでもない。

### 4.3.3 EUにおけるDTC遺伝子検査の現状

欧州では基本的に医師による診察診断が伴わない限りDTC遺伝子検査は行わない方向性である。そのため、DTC遺伝子検査の利用者数が増加してきている米国や日本に比べて、EU諸国ではそれほど増加傾向にはない。しかし、インターネット上で国境を超えて検査キットを購入している場合、その数を把握することは難しく、世界全体での販売数が増加し続けていることからやはり、欧州も例外ではないといえよう。EU全体を統括してDTC遺伝子検査を法的に取り締まる法律はないが、EU各国で様々な角度から規制がなされていた。その中でもドイツやフランスではDTC遺伝子検査は本質的に禁止されていた。欧州で販売されているDTC遺伝子検査キットのほとんどは欧州以外の国に拠点を置く企業のものであり、大半は米国発の企業によるものである。インターネットで購入できる検査ということもあって、世界中の国で、各国の法規制の枠を超えて売買が可能なのだ。いくら国の法律で禁止したところで、インターネット

上では取り締まることができない。DTC 遺伝子検査を取り締まりたい EU としては、海外から参入してくる DTC 遺伝子検査企業の取り締まり方法に手を焼いている [102]。特に英語圏であればなおさらその普及率が高いようだ。米国に拠点を置く 23 and me の場合は世界 48 カ国でビジネス展開しておりその中には国内での DTC 遺伝子検査を禁止しているドイツや、フランスも入っている (表 4-3) [103]。

検査項目は米国のものと変わりなく、やはり祖先のルーツを調べるものや、親子鑑定、そしてマッチングサイト (出会い系) として使用されているものも多く見られた。特に国民皆保険制度のような国で、日本でもそうであるように保険を使って遺伝子検査を受けることが難しい場合は、より安価な DTC 遺伝子検査を購入するケースが多いという。消費者を守るために自国で DTC 遺伝子検査に対する厳しい規制を設けたり、品質や精度の管理を設けることで、その分検査費用は割高となり、より他国からの安価な検査キットに人気が集中するというわけである [104]。EU 諸国ではこのような自体に対応すべく、各国間での協議を進め、EU 全体での規制作りに乗り出している。

表 4-3 23 and me で DTC 遺伝子検査サービスを購入可能な国一覧

アルバニア	チェコ共和国	イタリア	ポーランド
アメリカ領サモア	デンマーク	ラトビア	ポルトガル
アルメニア	エストニア	リヒテンシュタイン公国	プエルトリコ
オーストラリア	フィンランド	リトアニア	ルーマニア
オーストリア	フランス	ルクセンブルク	サンマリノ
アゼルバイジャン	ドイツ	マケドニア	シンガポール
ベラルーシ	ギリシャ	マルタ	スロバキア
ベルギー	グアム	モルドヴァ	スロベニア
ボスニア・ヘルツェゴヴィナ	ハンガリー	モナコ	スペイン
ブルガリア	香港	オランダ	スウェーデン
カナダ	アイスランド	ニュージーランド	スイス
クロアチア	アイルランド	北マリアナ諸島	イギリス
キプロス共和国	イスラエル	ノルウェー	バチカン市国

23 and me HP をもとに作成 [102]

#### 4.3.4 EU における DTC 遺伝子検査の法規制

EU で DTC 遺伝子検査を本質的に規制する法律はないが、DTC 遺伝子検査の規制に影響する法律として消費者保護法や対外診断 (IVD) 医療機器に関するより具体的な法律がある (欧州評議会) [105]。欧州市場に参入するすべての機器が安全かつ効率的であることを確実にするための法律である。そして、欧州評議会 2008 の健康目的のための遺伝子検査に関する追加議定書では臨床的有用性、医師の介入、インフォームド・コンセント及び遺伝カウンセリングの問題に触れている [113]。EU 各国ではこれらの規定に特に重点を置いてそれぞれの国内法を定めていた。EU26 カ国 (アイルランド、イギリス、イタリア、エストニア、オーストリア、オランダ、キプロス、ギリシャ、スウェーデン、スペイン、スロバキア、スロベニア、チェコ共和国、デンマーク、ドイツ、ノルウェー、ハンガリー、フィンランド、フランス、ベルギー、ポーランド、ポルトガル、ラトビア、リトアニア、ルクセンブルク、ルーマニア) における DTC 遺伝子検査に関わる法的規制の状況を表 4-4 に示す [107]。各国が①医師の介入②インフォームド・コンセント③遺伝子カウンセリングに関しての法律を定めることで間接的に DTC 遺伝子検査を法的に規制していた。これらの法律は、DTC 遺伝子検査のために作られたものではなく、日本の医師法のようなものであったり、遺伝子検査や医療機器に関するもの、または生命倫理に関する法律であったりと、それぞれの国によりこれら 3 つの規制が組み込まれている法律は異なる。その中でも、フランスとドイツは、DTC 遺伝子検査自体を本質的に禁止し、罰金等の罰則を科すことで規制していた。EU26 カ国の規制状況を地図上で示した (図 4-7)(2018 年 4 月現在)。

表 4-4 EU26 カ国における DTC 遺伝子検査に関する法規制の状況

国	医師による検査受注	インフォームドコンセント	遺伝カウンセリング
アイルランド		○	
イギリス		○	
イタリア	○	○	○
エストニア			○
オーストリア	○	○	○
オランダ	○		
キプロス			○
ギリシャ			○
スウェーデン		○	
スペイン	○	○	○
スロバキア		○	○
スロベニア		○	○
チェコ共和国		○	○
デンマーク		△類似の別の法規制あり	
ドイツ	○	○	○
ノルウェー		○	○
ハンガリー	○	○	○
フィンランド			○
フランス	○	○	○
ベルギー	○		
ポーランド			
ポルトガル	○	○	
ラトビア			○
リトアニア	○		○
ルクセンブルグ			
ルーマニア			

[Journal of Community Genetics](#) April 2018, Volume 9, [Issue 2](#), pp 117-132 | [Cite as](#)  
 Legislation of direct-to-consumer genetic testing in Europe: a fragmented regulatory  
 landscape をもとに作成 [107]



図 4-7 EU26 カ国における DTC 遺伝子検査の法規制状況

図 4-8 から分かるように EU においてはほとんどの国で DTC 遺伝子検査に関わる法規制があるために、検査キットを自由に売買することはできない。また 26 カ国中 16 カ国（エストニア、キプロス、ギリシャ、スロバキア、スロベニア、スペイン、チェコ共和国、デンマーク、ノルウェー、ハンガリー、フィンランド、フランス、ポルトガル、ラトビア、リトアニア、ルーマニア）がオピエド条約に署名し、批准している。オピエド条約（欧州評議会 1997）[108]とは生物学と医学への適用に関する人権と人の尊厳の保護に関する条約であり、その第 12 条で「予測的遺伝子検査は健康上の目的または健康に関連する科学研究のためにのみ行われ、適切な遺伝カウンセリングを受けること」と規定している。条約の批准国は自国の法律に実施法を導入し、条約の原則に適合させる義務がある（Andorno 2005）。しかし、実際のところエストニア、フィンランド、ラトビア、リトアニア、スロバキア他の国はオピエド条約に署名し批准しているにもかかわらず、健康関連の提供に遺伝カウンセリングが必須であると明示していない。しかし批准された国際条約が直接適用されるためオピエド条約の第 12 条によって課される遺伝カウンセリングに関する要件は、国内法に組み込まれていなくても適用可能である（Eurogentest 2002）。そしてオーストリア、ドイツはオピエド条約に署名も批准もしていないが、それぞれの国の法律で遺伝子検査における遺伝カウンセリングのための詳細な枠組みを定めている（欧州評議会 2017a）[109]。

このように EU においては様々な角度から DTC 遺伝子検査を規制する仕組みになっており、DTC 遺伝子検査に特有の法規制なしにカバーされていることが多い。実際、DTC 遺伝子検査に言及して法的な規制をしているのはドイツとフランスのみであり、逆に規制のないポーランド、ルーマニア、ルクセンブルグでは DTC 遺伝子検査は一般的な法律での対応となる。その中で、英国は他の国々とは異なり様々な規制をしいているにもかかわらず、あえて DTC 遺伝子検査を許可している。そこには各国の DTC 検査に対する見解の相違があり、DTC 遺伝子検査を医療とみなすか、非医療とみなすかという考え方の違いがある。そこで、特に独自の方針を打ち出している、ドイツ、フランスとイギリスに関して詳細に述べる。

#### ① ドイツにおける DTC 遺伝子検査の法規制

2009 年 5 月 15 日に「遺伝子診断法」(Gesetz über genetische Untersuchungen beim Menschen) [110]が制定された。その中で DTC 遺伝子検査を禁止することが明言されている。医師による検査の依頼や、インフォームドコンセント、カウンセリングはもちろんのこと、検査の質や精度、遺伝差別、遺伝子情報の保険での利用に至るまで DTC 遺伝子検査のみならず、遺伝子検査全般を包括的にカバーする法律である。このように遺伝子検査において詳細かつ広範な法律は類を見ない。しかし、世界一規制の厳しいと言えるドイツにおいてもインターネット上での DTC 遺伝子検査キットの輸入を規制する明確なものではなかった。

## ② フランスにおける DTC 遺伝子検査の法規制

主に Civil Code(民法)[111]の中で医師の検査依頼やインフォームドコンセントについて規定があり、Public Health Code(公衆衛生法)[112]では検査の質や精度、施設認証などが規制されていた。Bioethics Law(生命倫理法)[113]では検査により偶発的・二次的疾患の発見に繋がった場合には、有効な治療手段がある場合においては当事者に告知の義務がある旨が記載されていた。雇用時の遺伝情報を利用した差別は、労働法[114]で禁止されていた。フランスにはドイツのような遺伝学的検査に特化した法律はないが、上記のような法律のなかで、DTC は実質禁止となっていた。

## ③ 英国における DTC 遺伝子検査の法規制

英国では保健省：Department of Health が医療行政を統括している。医療と非医療はその検査項目により分類されている（表 4-6）[115]。英国の規制方法は独特で、医療を目的とする検査には CE マークの取得が条件となる。CE マークとは EU での医療機器始め、様々な商品の認証制度の一つで、CE マークのある商品は一定基準を満たしていることになる。[116]。英国ではこのマークを取得してさえいれば医療目的の検査であっても市場で販売することが可能となる。CE マークを取得した DTC 遺伝子検査のキットは英国の薬局でも気軽に購入することが可能である。そして、医療目的でない場合は上記規制の対象外となる。現在、英国の大手ドラッグストアは 23 and me 等の DTC 遺伝子検査企業と手を組み、店舗に検査キットを多く並べている。検査の質が十分に確保できていれば良いという見解であろう。したがって英国では DTC 遺伝子検査を規制する法律は存在していない。しかし、英国では NHS より英国全土に 13 箇所の Regional Genetic centres(地域遺伝センター)が設置されており、遺伝専門家（遺伝専門医、遺伝カウンセラー）がすぐに対応できる施設体制（図 4-8）[117]やそれら施設に対する遺伝子検査の質保証に関する法律 Clinical Pathology Accreditation(U.K) Ltd(CPA)[118]が制定されていた。

表 4-5 英国における医療と非医療の分類

医療	非医療
Diagnostic tests(診断的検査)	Nutrigentic tests(栄養学的検査)
Pre-symptomatic tests(発症前診断)	Lifestyle/behavioural tests(ライフスタイル・行動様式検査)
Carrier testing(保因子検査)	Phenotype tests(フェノタイプ検査)
Prenatal diagnostic tests(出生前遺伝子検査)	Genetic relatedness tests(DNA 鑑定)
Susceptibility/Pre-dispositional health tests(疾患リスク検査)	Ancestry tests(祖先鑑定)
Pharmacogenetic tests(薬物動態検査)	

HGC ガイドラインをもとに作成[115]

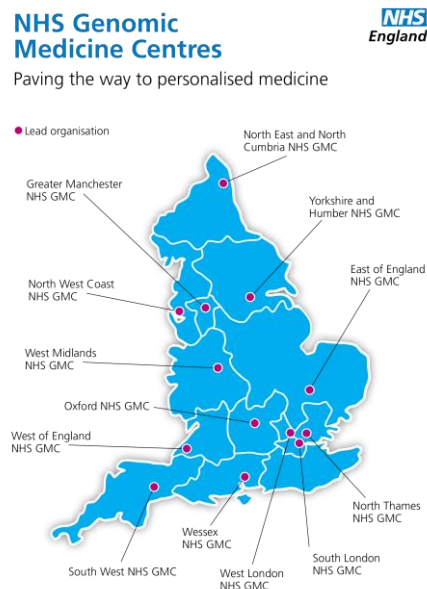


図 4-8 英国 Regional Genetic centres (地域遺伝センター)

NHS: <https://www.genomicsengland.co.uk/about-genomics-england/the-100000-genomes-project/genomic-medicine-centres/> [117]



米、欧、英、独、仏における遺伝子検査に係る規制を表4-6にまとめた。

表4-6 米欧における遺伝子検査に関する法律

Year	US	Germany	France	England	EU
1940	各州法により個別に規定されている(各州法)				<b>Convention on Human Rights and Biomedicine (1949)</b> (人権と生物医学に関する条約)
1949					
1997					<b>The Committee of Ministers' Recommendation (1997)</b> (閣僚委員会の勧告)
2004			<b>Public Health Code (2004)</b> (公衆衛生法典)	<b>Human Tissue Act (2004)</b> (人体組織法)	
2009		<b>Human Genetic Diagnosis Act (2009)</b> (人の遺伝子の調査に関する法律)			
2011	<b>Draft Guidance for Industry, Food and Drug Administration Staff, and Clinical Laboratories, FDA Notification and Medical Device Reporting for Laboratory Developed Tests(LDTs) (2014)</b>	<b>Legislation on direct-to-consumer genetic testing in seven European countries(2012)</b>	<b>Bioethics Law (2011)</b> (生命倫理法)	<b>A Common Framework of Principles for direct-to-consumer genetic testing services (2010)</b>	<b>Additional Protocol on Genetic Testing (2008)</b> (遺伝子検査に関する追加議定書)(欧州評議会) ※批准国は義務
2015			<b>Civil Code (2015改正)</b> (民法典)	<b>NHS STANDARD CONTRACT</b>	

## 4.4 考察

### ・米国

米国においては各州法によって規制内容が異なっており、DTC 遺伝子検査を実施できる州もあるが、25 の州で禁止もしくは実施制限がなされていた（13 州で全面禁止、12 州で一部禁止）。今回の規制分析では、DTC 遺伝子検査が実際に行われているのは日本と英国のみであることが明らかとなった。

しかし、DTC 遺伝子検査の盛んな米国でも、その規制は依然として発展途上にあった。現在、米国では連邦レベルで DTC 遺伝子検査を規制する法律がないため、各州法によって独自に規制がなされている状態である。これは、DTC 遺伝子検査企業にとって複数の州法を遵守するコストと混乱を招く。これら企業を間接的に規制するには効果的と言えるかもしれないが、この分野で今後適切に発展をするためには消費者にとっても混乱を招く要因になる。

DTC 遺伝子検査の連邦政府による規制は、カリフォルニア州の医療用マリファナの管理、オレゴン州の医師による自殺の補助など、各州に大きな権限を委ねている例の一つと言えるであろう [119]。しかし、州の措置が消費者を保護できない場合、米国連邦政府も介入の必要性は避けられないのではないだろうかと考える。

### ・EU26 カ国

EU26 カ国においては調査の時点ではほとんどの国において遺伝子検査は法的に規制されており、英国など一部の国のみで実施が許可されていた。遺伝学的検査の質の保証に関しては、多くの国で遺伝学的検査施設や検査担当

者の認証が義務付けられていた。遺伝情報提供の方法としては、医師や、遺伝の専門家、遺伝カウンセラーが介入する国が大半であった。また、インフォームドコンセントの詳細な規定も定められていた。多くの国では遺伝的解析結果が種々の差別に起因する問題においては、特に雇用及び保健分野において詳細な規制がなされていた。フランス、ドイツでは法律上 **DTC 遺伝子検査** は禁止されており、行う場合は医師の介入の下、治療または研究目的においてのみ許可されていたが、英国では規制となる法は存在していない。しかし、英国では **NHS** より遺伝医関連施設が設置されており、遺伝専門家がすぐに対応できる体制や遺伝子検査の質保証に関する法律が制定されていた。そのため、**DTC 遺伝子検査** を受けて何か疑問や問題が生じても国中に配置されている遺伝専門医にすぐに受診することが可能なのである。

## 4.5 小括

米国においては各州によりその対応は様々であったが、その中でもニューヨーク州、カリフォルニア州、メリーランド州ではこの業界において規制が成功している州と言えるかもしれない。これらの州では細かな規制の枠組みの中で、企業側の努力もあって、比較的良好なビジネス体制が敷かれていると考えられた。

**EU26** カ国ではほとんどの国で **DTC 遺伝子検査** を結果的に規制するような法律が存在した。また、**EU** 全体で法的にする禁止するようなものは存在しないが、各国の自由署名、批准という形でオビエド条約等があり、各国の明確な法律がない場合でも条約を通して批准国内での法的拘束力を発揮していた。また、**EU** 諸国の中でもとりわけドイツ、フランスにおいては、**DTC 遺伝子検査** に関して積極的な規制方針があった。一方、英国では、ある程度の規制の枠組みの中で、**DTC 遺伝子検査** は自由に流通しており、国内各所に **NHS** より遺伝医関連施設が設置され、遺伝専門家の早急な対応ができる体制が整えられていた。



## 第 5 章      DTC 遺伝子検査の課題と検討

## 5.1 目的

遺伝子検査の進歩は世界的に目覚ましく進んでいるが、特に日本ではDTC遺伝子検査の急速な増加を認めている。この背景には第3、4章でも述べてきたように欧米と比較して遺伝子検査、特にDTC遺伝子検査に関する規制が日本には未だ存在せず、DTC遺伝子検査の実施体制の整備が不十分であることが考えられる。

また近年、わが国でも医療現場で実施されることが増えた個別化医療であるが、第2章で述べたクリニカルシーケンスが急増している。それに際して日本癌治療学会、日本癌学会、日本臨床腫瘍学会の3学会合同で「次世代シーケンサー等を用いた遺伝子パネル検査に基づくがん診療ガイドランス（第1.0版）」が作成された。[120]そこには診断、治療効果、予後に関してのエビデンスレベル分類が公開されており、これからますます拡大するであろう個別化医療に対応すべく基本指針が示されている。今後DTC遺伝子検査においても適切な評価方法が構築される必要がある。

これまで述べてきたようにDTC遺伝子検査はまだ発展途上の遺伝子検査であり、未知の可能性も多く秘めている。今後世界中で行われているHAPMAPやGWASのデータが集まり、今までわからなかった様々なことがわかる時代がやって来るであろう。現在問題視されているDTC遺伝子検査企業の貴重なデータも、今後長期に渡りきちんと管理、保管されることで、将来の人類にとって貴重な財産となっているのかもしれない。しかし、この検査の使用法を一步間違えば、差別や不当な不利益を被る大勢の人々が世界中に溢れてしまう可能性もある。今こうして、欧米諸国で急速に遺伝子関連法案が可決され、様々な人たちがゲノム医療について議論を交わしている。そんな中で日本も早急に対処すべく議論を深めていかなければならない。

そこでこの章では、まず第1にここまで述べてきたDTC遺伝子検査に関する現状と法規制について日米欧で比較し、その課題を明確にする。そして第2に課題の解決策の一つとして、消費者が少しでも理解しやすく、また、科学的な妥当性や臨床的有效性を消費者が判断できるツールの作成を試みた。直接疾患の原因となる遺伝子変異との確証が付いていないものでも、DTC遺伝子検査の結果がもたらすリスクを評価する指標が重要であるが、検査遺伝子の適切なリスク評価は行われていない。ビッグデータが揃っておらず、正確な疾患リスク予測を出すことは現時点では難しいわけであるが、消費者がDTC遺伝子検査の結果を十分理解し、自己の生活や疾患予防に備えるためには、現在氾濫している多数の検査遺伝子の情報を整理して、遺伝子毎にリスク評価をする必要がある。

## 5.2 方法

### ① DTC 遺伝子検査の課題

第 3,4 章の日米欧における DTC 遺伝子検査の現状と法規制を詳細に比較検討することで、DTC 遺伝子検査の規制における課題を明確にした。

### ② 科学的に疾患や体質に直結する可能性のある SNP のクラス分類

様々な文献やデータバンクを用いて現在 DTC 遺伝子検査で検査されている SNP 変異に関して

- A. 疾患に強く関連する遺伝子群
- B. 体質に強く関連する遺伝子群
- C. 統計学的に疾患に関連する可能性のある遺伝子群

の 3 つに分類することで、科学的な妥当性や臨床的有効性を消費者が判断できるツールを作成した。

### ③ DTC 遺伝子検査の遺伝子変異判定の評価リスク分類

上記分類で C 分類に属するものに対して、さらなるリスク評価として「DTC 遺伝子検査の遺伝子変異判定の評価リスク分類」を作成した。この分類では悪性新生物と一般的疾患に分け、遺伝子検査サービスにおいて多く検査されている疾患を各々 16 疾患ずつ選び、その対象遺伝子変異について Pubmed を使用し「疾患、対象遺伝子、SNP」のキーワードより検索した結果

- ① 評価の根拠となるデータが記載された論文のあるもの
- ② 論文中のデータに日本人のデータがあるもの
- ③ 論文のデータが 1000 人以上のデータであるもの

を各 1 点として加算し、合計点数により評価リスクを 3 段階に分類した。(2019 年 1 月)

## 5.3 結果

### 5.3.1. DTC 遺伝子検査の課題

第 3、4 章では日米欧における遺伝子検査の現状に関して調査してきた。表 5-1 に日、米、独、仏、英における医療目的の遺伝子検査に関する内容別の法規制をまとめた。これまで各国の DTC 遺伝子検査を調査した中で、特に DTC 遺伝子検査の規制に取り上げられることが多かった項目を取り上げ、比較検討した。その中で、DTC 遺伝子検査を医療として扱う国と、非医療として扱う国が存在し、それにより、対応する法規制も変わってくるのがわかった。医療として扱う場合、やはり医師の介入が必須であり、施設認証の取得が求められることが一般的であるため、DTC 遺伝子検査に特化した法律が存在しなくとも、EU のほとんどの国や、米国の一部の州で見られた様に、遺伝子検査が患者に提

供される枠組みを制限することで間接的に DTC 遺伝子検査が実質できない状況を作っていた。また、ドイツの様に遺伝子検査に特化した法律を制定することで、遺伝子検査に係る多方面の問題を明確に規制しているものもあった。DTC 遺伝子検査が法的に規制されていないのは英国と日本、そして、米国の約半数の州と EU の少数の国であった。そして特に EU において遺伝子検査を行うに当たって、医師の介入やインフォームドコンセント、カウンセリングに関しての法規制に重点が置かれていたのに対して、日本ではガイドラインを制定するにとどまった。ドイツではインフォームドコンセントは医師との十分な面談が必要とされており、紙面上の患者署名、また患者家族の意向に至るまで多岐に渡ってその詳細が法的規制の対象となっていた。検査を依頼した医師、またはカウンセラーからその結果を伝えなければならない規制もあった。また、カウンセリングも必須であり、遺伝専門家（遺伝専門医や遺伝カウンセラーといった専門職の免許保有者）によるカウンセリングや、専門家の教育システムといった詳細な規定があった。米国や日本でもカウンセリングの専門職の育成の必要性は指摘されているものの、その数の不足から、全国に配置させる様な法規制を制定することが難しい状況であった。また、科学的根拠の有無により遺伝子検査を規制する法律もあり、日本においても 2018 年 12 月によりやくその文言の入った医療法へ改正された。しかし遺伝差別や保険での遺伝子検査利用に関する法規制はまだなく、現段階では日本国内の保険会社で遺伝子情報の提示を要求してくる例は一般的ではないが、国内大手生命保険会社が遺伝子検査情報の利用も検討することを発表しており、日本においても早急に議論していく必要がある [121]。この問題に関しては世界中で議論されており、いち早く法規制という形をとったドイツでは、保険による利用を法的に規制したことで、逆に保険会社から、リスクの低い人でも、より条件の低い保険しか選択できなくなってしまうケースが出てきた。より状況が悪くなったとの指摘もある。今後、遺伝情報がより活用される時代になると、保険の問題は避けて通れない。

広告の規制は各国で行われており、消費者に誤解を与える可能性のあるもの、特に医療に関するものには注意が必要となる。日本でも有名人を起用した DTC 遺伝子検査の宣伝広告を目にする機会が増えている。消費者の誤解を招くような広告は避けなければならない。

遺伝情報保護に関して、日本においては個人情報保護法の中で、ゲノム情報の追加と、DTC 遺伝子検査の結果も含まれる旨が追加された。

そして、今、各国で問題視されているのが、インターネット活用による遺伝子検査キットの輸入である。多くの国で実際 DTC 遺伝子検査が禁止されている中で、それら検査は主にインターネット上で売買されており、規制するのは容易ではない。2007 年 5 月に「**OECD Guidelines for Quality Assurance in Molecular Genetic Testing**: 分子遺伝学的検査における質保証に関する OECD ガイドライン」が制定された [122]。これは遺伝情報や検体が国境を超えて取引されていることから、各国での検査の質を担保しようとするものであり、33 カ国が加盟している（アイルランド、アイスランド、イタリア、アメリカ合衆国、イギリス、イスラエル、オーストリア、オーストラリア、オランダ、韓国、カナダ、ギリシャ、スイス、スウェーデン、スペイン、スロバキア、スロベニ

ア、チリ、チェコ、デンマーク、ドイツ、トルコ、日本、ニュージーランド、ハンガリー、フランス、フィンランド、ベルギー、ポルトガル、ポーランド、ノルウェー、ルクセンブルグ、メキシコ)。日本も加盟国の一つであるが、ガイドラインを完全に適用するのは難しく、なるべく尊重、遵守するために日本版ベストプラクティスガイドラインを作成している [123]。実際輸入によるトラブルは多く発生しており、国境を超えると法的な保護も受けられなくなることから、検査キットの問題や、結果に関してのフォローも十分に受けられないと言った問題が発生する。このような問題を解決するために、各国共通の法規制を敷いた方が良好とする意見がある一方で、やはり各国の異なった文化や見解を強制するような動きは好ましくないとする意見も存在した。WHO は遺伝教育は極めて重要とし、「国レベル、国際レベルで倫理基準を制定することを緊急提案する」とも述べている [124]。表 5-2 にグローバルでの遺伝子検査関連指針を示した。



表 5-1 日米欧における医療目的の遺伝子検査に関する法規制 (1/2)

	日本	アメリカ	ドイツ	フランス	イギリス
DTC 遺伝子検査ビジネス	可能 ガイドラインのみ 「遺伝子検査ビジネス実施事業者の遵守事項」	規制あり <u>各州法</u> 13 州で禁止 12 州で一部条件付き 26 州で可能	禁止 Human Genetic Diagnosis Act	禁止 Civil Code(民法)	可能
医師による検査の受注	規制あり 医師法	規制あり <u>各州法</u>	規制あり Human Genetic Diagnosis Act	規制あり Civil Code(民法)	規制あり Regional Genetic Centers
検査の精度・質保証	規制あり 医療法(改正 2018) 薬機法	規制あり CLIA 各州法	規制あり Human Genetic Diagnosis Act	規制あり Civil Code(民法) Public Health Code(公衆衛生法)	規制あり Clinical Pathology Accreditation (U.K) Ltd (CPA)
施設認証	規制あり 医療法(改正 2018) ISO 15189 の取得	規制あり CLIA 各州法	規制あり Human Genetic Diagnosis Act	規制あり Public Health Code(公衆衛生法)	規制あり NHS Governance Clinical Pathology Accreditation (U.K) Ltd (CPA)
インフォームド Consent	規制なし	規制あり <u>各州法</u>	規制あり Human Genetic Diagnosis Act	規制あり Civil Code、Public Health Code、Bioethics Law	規制あり Human Tissue Act(人体組立法)
カウンセリング(有資格者の関与)	規制なし	規制あり <u>各州法</u> 19 州で免許精度導入	規制あり Human Genetic Diagnosis Act	規制あり Public Health Code	規制あり NHS England. 2013/14 NHS STANDARD CONTRACT FOR MEDICAL GENETICS (ALL AGES)
	規制あり 医療法(改正 2018)	規制あり Food, Drug, and Cosmetic Act, 1976 Medical Device Amendments of 1976 医療機器改善条項	規制あり Human Genetic Diagnosis Act	規制あり Public Health Code	規制あり Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA)
遺伝差別の禁止	規制なし	規制あり GINA	規制あり Human Genetic Diagnosis Act	規制あり Civil Code、Public Health Code、労働法	規制なし

表 5-1 日米欧における医療目的の遺伝子検査に関する法規制 (2/2)

保険での利用	規制なし	規制あり GINA	規制あり Human Genetic Diagnosis Act	規制あり Public Health Code	規制あり Concordant and Moratorium on Genetics and Insurance (2011)
広告の規制	規制あり 医療法(改正 2018)	規制あり Federal Trade Co mmission Act(連 邦公正取引委員 会法) Section 12	規制あり The act regarding the advertisement of medical products(“HWG” )	規制あり The Royer Act of 1973	規制あり The Human Medicines Regulations 2012 Advertising Codes ASA
遺伝情報保護	規制あり 個人情報保護法	規制あり HIPAA HITECH Act GINA	規制あり Human Genetic Diagnosis Act	規制あり 情報処理、情報 ファイルと自由 に関する法律 (1978 年, 2004 年改正)	規制なし ガイドラインのみ Royal College of Physicians(英国 医師会)や Clinical Genetics Society(臨床遺 伝学会)
海外からの キットの輸入	規制なし	規制あり 可能だが FDA, CDRH に申 請が必要	規制なし	規制なし	規制なし

表 5-2 グローバルでの遺伝子検査関連指針

ガイドライン	年	関連機関
「遺伝医学の倫理的諸問題及び遺伝サービスの提供に関するガイドライン」	1995 年	WHO 関係
「遺伝医学と遺伝サービスにおける倫理的諸問題に関して提案された国際的ガイドライン」	1998 年	WHO 関係
「遺伝医学における倫理的諸問題の再検討」	2002 年	WHO 関係
「ヒトゲノムと人権に関する世界宣言」第 27 回 ユネスコ総会採択	1997 年 11 月	ユネスコ関係
「ヒト遺伝情報に関する国際宣言」第 32 回 ユネスコ総会採択	2003 年 10 月	ユネスコ関係
「生命倫理と人権に関する世界宣言」第 33 回 ユネスコ総会採択	2005 年 10 月	ユネスコ関係
「分子遺伝学的検査における質保証に関する OECD ガイドライン」	2007 年 5 月	OECD 関係
ヘルシンキ宣言「人間を対象とする医学研究の倫理的原則」第 59 回 WMA ソウル総会	2008 年 10 月	世界医師会(WMA)

日本医学会 「医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン」2011 年 2 月をもとに作成

### 5.3.2 科学的に疾患や体質に直結する可能性のある SNP のクラス分類

明らかにその酵素活性に関わる遺伝子の変異が認められるものや、疾患特異性が高い SNP の異常は未だ決して多くはなく限られた疾患においてのみ強い相関性を認めている。表 5-3 に、DTC 遺伝子検査で用いられている遺伝子のうち科学的に疾患や体質に直結する可能性のある SNP のクラス分類を示した。A. 疾患に強く関連する遺伝子群(表 5-4)、B. 体質に強く関連する遺伝子群(表 5-5)、C. 統計学的に疾患に関連する可能性のある遺伝子群(表 5-6)の 3 分類に分類した。C に関しては膨大な数の遺伝子が認められたためにその一部を示した。表 5-6 からわかるようにほとんどの遺伝子が C 分類に属し、A,B に分類されたものは極わずかであった。

表5-3 科学的に疾患・体質に直結する可能性のあるSNPのクラス分類

クラス分類	内容	SNP異常の見られる遺伝子
A	疾患に強く関連する遺伝子	BRCA 1, BRCA 2, GBA, G6PD, HFE, SERPINA1, DYT1, PNPLA3, ALDH2, APOE, SORL1
B	体質に強く関連する遺伝子	ADH1B、ALDH2、MMP, GPX1, SOD2、ABCC11、CLOCK
C	統計学的に疾患に関連する可能性のある遺伝子	PLCE1, ADH1A, ALDH2, MIR3925 - LAP3P2, SRRM1P1 - POU5F1B, SMAD7, FADS2, SRSF10P2, RPL18P9 - CCND2, CHCHD3P1 - HSP90AB7P, DUSP10 - QRSL1P2, DEPDC5, NR5A2, BACH1, TFF2 - TFF1, DAB2, FAM19A5, XXYL1, SLC17A8 - NR1H4, TP63, TERT, BPTF, PTCSC3 - MBIP, KRT18P13 - FOXE1, DIRC3, HLA-U - HCG4P5, MECOM, TNFRSF19, SCARB1, LOC100505834, EPAS1, MAD1L1, RFTN1 - DAZL, IRX1 - ADAMTS16, CA12 - USP3, ALDH2, CDKN2B-AS1, BAG3, CCDC181, ABO, FGA - FGG, UMOD 等

表5-4 分類A 疾患に強く関連する遺伝子

疾患	遺伝子
遺伝性乳がん	BRCA1, BRCA2
ゴーシェ病	GBA
グルコース6-リン酸脱水素酵素欠損症	G6PD
ヘモクロマトーシス	HFE
A 1 アンチトリプシン欠乏症	SERPINA1
捻転ジストニア	DYT1
非アルコール性脂肪肝	PNPLA3
アルコール依存症	ALDH2
アルツハイマー病	APOE, SORL1

表5-5 分類B 体質に強く関連する遺伝子

体質	遺伝子
アルコール	ADH1B、ALDH2
耳垢	ABCC11
祖先（ミトコンドリアハプログループ）	D、B、M7、N9、G、F、A、Y、C、Z、M8、M9、M10、M11、M12など（日本人）

表5-6 分類C 統計学的に疾患に関連する可能性のある遺伝子

• 胃がん(PLCE1),食道がん(ADH1A) (ALDH2),大腸がん(MIR3925 - LAP3P2) (SRRM1P1 - POU5F1B) (SMAD7) (FADS2) (SRSF10P2) (RPL18P9 - CCND2) (CHCHD3P1 - HSP90AB7P) (DUSP10 - QRSL1P2),肝臓がん(DEPDC5),すい臓がん(NR5A2) (BACH1) (TFF2 - TFF1) (DAB2) FAM19A5),肺がん (非小細胞肺がん) (XXYLT1),肺がん (扁平上皮がん) SLC17A8 - NR1H4),肺がん (肺腺がん) (TP63) (TERT) (BPTF),甲状腺がん (PTCSC3 - MBIP) (KRT18P13 - FOXE1) DIRC3),上咽頭がん(HLA-U - HCG4P5) (MECOM) (TNFRSF19),腎細胞がん(SCARB1) (LOC100505834) (EPAS1),精巣がん (MAD1L1) RFTN1 - DAZL) (HPGDS) (SLC25A44) (BAK1) (CENPE) (MCM3AP) (ATF7IP - PLBD1) (PITX1) (NDFIP1 - SPRY4) (UCK2) (RFWD3) (PRDM14) (PPM1E),ネフローゼ症候群(GPC5),尿路結石症(FAM188B - AQP1) (RGS14) (DGKH),心筋梗塞(IRX1 - ADAMTS16),心不全(CA12 - USP3)冠動脈性心疾患, (ALDH2) (CDKN2B-AS1),拡張型心筋症(BAG3),静脈血栓塞栓症(CDC181) (ABO) (FGA - FGG)高血圧(UMOD), 2型糖尿病 (ANK1;MIR486) (C2CD4A - C2CD4B) (UBE2E2) (KCNQ1) (GRK5) (RASGRP1) (CDC123 - MIR4480) (KCNJ11) (HMG20A) (RPS3AP49 - MC4R) (NYAP2 - MIR5702) (PPARG) (SLC30A8) (PSMD6 - PRICKLE2-AS1) (GLIS3) (MIR129-1 - LEP) (IGF2BP2)

等

A 分類に属する、疾患に強く関連する遺伝子群には 9 疾患 11 遺伝子が、B 分類の体質に強く関連する遺伝子群には 2 つの体質に関わる 3 遺伝子と祖先のハプロタイプを調べる遺伝子群を分類した。これらの遺伝子は様々な文献やデータベースより明らかに疾患との関連性が認められており、有意性がその他の遺伝子に比べて圧倒的に高いものを分類した。そして C 分類には現在 DTC 遺伝子検査で検査されているその他 400 種類程度の遺伝子が分類された。下記に A,B に分類された各疾患とその対象遺伝子の詳細を述べる。

#### <A 分類>

##### ① ALDH2

ALDH2 遺伝子は、A 分類のアルコール依存症との間に強い関連性をもつ。アルコール代謝に影響を与える遺伝子であることから、B 分類のアルコール耐性にも同様の遺伝子が認められた。アルコールを飲むと、エタノールが ADH により酸化されてアセトアルデヒドになる。その後 ALDH1,2 により酢酸へ変えられ、二酸化炭素と水へ分解される。その際白人や黒人の場合は ALDH 2 がほぼ全て \*1 型であり、日本人の ALDH2 のほぼ半数が活性を持たない \*2 型である (日本人 \*1/\*1 型 56%、\*1/\*2 が 38%、\*2/\*2 が 4%)。したがって、\*1 型を持つ人は、大量に飲酒することができてしまうために依存症になる可能性がある。\*2 型を持つ残りの半数の人は、飲酒により動機や吐き気を催すために大量に飲酒することができないため、依存症にはならない と考えられる[125]。

## ②APOE

APOE 遺伝子は A 分類のアルツハイマー病と強い関連性をもつと言われる遺伝子である。アルツハイマー病は記憶の減退や、認知症を引き起こす原因となる疾患である。一般的には 8~10 年の臨床的持続期間を示す。そのうち 25%は家族性であり、60~65 歳での発症が 95%、65 歳未満での発症は 5%とされている。画像診断にて脳に  $\beta$  アミロイド斑と神経原繊維変化という所見に基づいて行われ、正診率 80~90%とされている。また、APOE 遺伝子 e4 アレルとの関連性が非常に強く診断の補助として用いられることが多い。アルツハイマーの生涯罹患率が高いが、家系内にいなかったとしても 15~30%、早期発症型アルツハイマーの場合は 60%が家族性でそのうち 13%が常染色体優勢遺伝形式をとる。その頻度は年齢とともに上昇し、70 歳以上の 10%が明らかな記憶障害を呈している場合、その 50%はアルツハイマーである。また 85 歳以上の 25~40%は認知症を患っている。発症率でいうと、65~69 歳では 1000 人中 2.8 人なのが、90 歳以上では 56.1 人と増加する。男女差もあり、APOEe4/e4 遺伝子型の女性が 73 歳までに発症する確率は 45%であるが、男性は 25%である(表 5-7)[126]。

表 5-7 アルツハイマー病の原因

原因	症例に占める割 (%)
染色体性アルツハイマー (ダウン症候群)	1 %未満
家族性アルツハイマー	~25%
晩発性家族性アルツハイマー	15~25%
早期発症型家族性アルツハイマー	2 %未満
不明 (遺伝ー環境相互作用)	~75%

Alzheimer Disease Overview Thomas D Bird, MD [126]

### ③SORL1

SORL1 遺伝子は A 分類の晩期発症型アルツハイマー病と強い関連性をもつと言われる遺伝子である。臨床的、画像的診断がなされている患者であっても、この遺伝子を検査することは診断において重要とされている。前述した APOE-e4 アレルはこの晩期発症型アルツハイマー病でも強い関連性が指摘されている。しかし、アルツハイマー病の中にも APOE-e4 を持たない患者もいることがわかっている。そのような患者においては特に有効な疾病感受性遺伝子と言える [127]。

### ④BRCA1, BRCA2

BRCA1, BRCA2 遺伝子は A 分類の乳がん卵巣がんにおいて強い関連性が認められる。これらは遺伝性の乳がん、卵巣がんで見られる遺伝子変異で、生涯罹患率はそれぞれ 41~90%、(表 5-8) 8~62% (表 5-9) と言われている [128]。米国ダナ・ファーマーがん研究所では 2006 年 10 月 10 日~2014 年 12 月 31 日に行った前向きコホート研究にて、不安のあった 248/831 人の乳がん患者中 BRCA 遺伝子変異陽性が 88 人、うち乳房切除を行ったのは 76 人 (86.4%) であった。陰性だった 160 人のうち乳房切除術を行ったのは 82 人 (51.2%) で、乳房切除術の選択割合は陽性集団の方が陰性集団のより有意に高かった ( $p < 0.001$ ) NCCN (National Comprehensive Cancer Network) のガイドラインにも遺伝子検査を普及させるように示されている [129]。日本でも 2018 年 6 月 30 日に保険適用となり日本 HBOC コンソーシアムも啓発活動を行っている [130]。しかし、これこそ診断に直結する遺伝子の一つで検査の前後でカウンセリングが必ず必要な疾患である。病院での検査を奨励することは良いが、遺伝子専門家の介入なしに DTC 遺伝子検査を受けた場合、仮に悪い結果が帰ってきたとしたら、それを受け取った人がどのように対処するかわからない。医師の正しい診断や治療を受ける必要がある。

表 5-8 BRCA1/2 と生涯乳がん罹患率

一般の人 (日本人)	乳がんの家族歴 のある人	遺伝性乳がん卵巣がん (BRCA1/2 遺伝子変異 あり)
9%* (1/12 人)	18~36%**	41~90%***
1 倍	2~4 倍 (一般集団と比較して)	6~12 倍

\* 国立がん研究センターがん情報サービス『がん登録・統計』2015 年 4 月更新 \*\* 乳癌診療ガイドライン2疫学 診断編 2015 年版

\*\*\* NCCN 腫瘍学臨床ガイドライン「遺伝的要因/家族歴を有する高リスク乳がん・卵巣がん症候群」2015 年第2版

乳癌診療ガイドライン2 疫学 診断編 2015 年版をもとに作成[128]

表 5-9 BRCA1/2 と生涯卵巣がん罹患率

一般の人 (日本人)	卵巣がんの家 族歴のある人	遺伝性乳がん卵巣がん (BRCA1/2 遺伝子変異 あり)
1%* (1/82 人)	3~11%**	8~62%***
1 倍	3~10 倍	8~60 倍

\* 国立がん研究センターがん情報サービス『がん登録・統計』2015 年 4 月 更新

\*\* 財団法人がん研究振興財団 「がんの統計'12」

\*\*\* King MC et al. Science 302(5645):643-646, 2003

卵巣癌症候群 2015 年第 2 版をもとに作成[128]



#### ⑤PNPLA3

PNPLA3 遺伝子は非アルコール性脂肪肝(NASH: non-alcoholic steatohepatitis)において、強い関連性を指摘されている。日本に 200 万人以上いるとされ、飲酒歴のないアルコール性脂肪性肝炎である。そのうち 3~5 割は進行がなく、2~3 割は改善し、残りの 3~4 割は繊維化が進行し、1 割は肝硬変へ移行すると言われており、2020 年には肝移植の原因 1 位になると予想されている。GWAS の解析により Romeo らにより発見された PNPLA3 はイソロイシンがメチオニンに置換した変異を起こしており、脂肪化、そして炎症、繊維化、発がんに至るまでの全ての過程において強い相関があることがわかった [131]。

#### ⑥GBA

GBA 遺伝子は A 分類のゴーシェ病に特異的な遺伝子である。欠失および挿入、融合遺伝子、ミスセンス、ナンセンス点突然変異、スプライシング突然変異、ならびに遺伝子変換など 35 を超える異なる突然変異が認められる。ゴーシェ病はアッシュケナーズ系ユダヤ人に多く見られグルコセレブロシダーゼ活性の欠乏によって引き起こされる解糖貯蔵病である [132]。

#### ⑦G6PD

G6PD 遺伝子は A 分類のグルコース-6-リン酸脱水素酵素(G6PD)異常症に特異的な遺伝子である。遺伝形式は常染色体劣性遺伝で、赤血球酵素異常を引き起こす疾患である。世界に 4 億人以上の患者がいると言われているが、日本人の罹患率は約 0.1%である [133]。

#### ⑧HFE

HFE 遺伝子は A 分類のヘモクロマトーシスに特異的な遺伝子である。家族性低トランスフェリン血症は、常染色体劣性代謝性疾患である。HFE の変異によりトランスフェリンの欠損を認め、貧血症状を引き起こす疾患。非常に稀な疾患で報告は 8 例のみとなっている [134]。

#### ⑨SERPINA1

SERPINA1 遺伝子は  $\alpha$  1 アンチトリプシン欠損症に特異的な遺伝子である。血清  $\alpha$ -1 アンチトリプシン濃度の低下が SERPINA1 遺伝子の両アレル変異で診断される。慢性閉塞性肺疾患や原因不明の肝疾患を引き起こす [135]。

#### ⑩DYT1

DYT1 遺伝子は早期発症原発性ジストニアで特異的と言われていた。常染色体優勢遺伝であるが疾患浸透率は 30%程度である。GAG3 塩基の欠失が認められる。成人発症では上肢振戦などの局所ジストニアを呈し、小児期発症では、体軸捻転を伴う全身性のジストニアが見られることが多い [136]。

<B 分類>

### ①ALDH2

ALDH2 遺伝子は A 分類のアルコール依存症でも見られたが、B 分類では、体質のアルコール耐性として用いられている。その機序は前述した通りである [137]。

### ②ADH1B

ADH1B 遺伝子は B 分類のアルコール耐性に特異的な遺伝子である。アルコールは、肝臓で ADH1B(アルコール脱水素酵素)によってアセトアルデヒドに分解され、さらに ALDH2(アルデヒド脱水素酵素)の作用で酢酸に分解される [137] 表 5-10。

表 5-10 アルコール代謝に関わる遺伝子

アルデヒド 分解遺伝子	アルコール分解遺伝子	遺伝子タイプ	体質とコメント
ALDH2 *1/*1 (活性)	ADH1B *1/*1 (低活性)	A (3%)	《アルコール依存症に最も なりやすいタイプ》
	ADH1B *1/*2 (活性)	B (50%)	《お酒に強いタイプ》
	ADH1B *2/*2 (高活性)		
ALDH2 *1/*2 (低活性)	ADH1B *1/*1	C (3%)	《お酒に強いと勘違いしや すいタイプ》
	ADH1B *1/*2	D (40%)	《顔がすぐに赤くなるタイ プ》
	ADH1B *2/*2		
ALDH2 *2/*2 (不活性)	ADH1B *1/*1	E (4%)	《下戸タイプ》
	ADH1B *1/*2		
	ADH1B *2/*2		

(%) は日本人で見られる割合

武庫川女子大学バイオサイエンス研究所[137]

### ③ABCC11

ABCC11 遺伝子は B 分類の耳垢の性状に関する遺伝子である。染色体 16 番に存在し、乾型と湿型の 2 つの形質を持つことが古くから知られていた。欧米人のほとんどは湿型であるのに対して、日本人の 70~80%は乾型である。湿型が乾型に対して優性である [138]。

### ④ミトコンドリアハプロタイプ

ミトコンドリア DNA(mtDNA)は母系遺伝である。主に祖先の検査に用いられ発見された順番にアルファベット順で命名されているため、実際の遺伝的関係を反映するものではない [139]図 5-1。

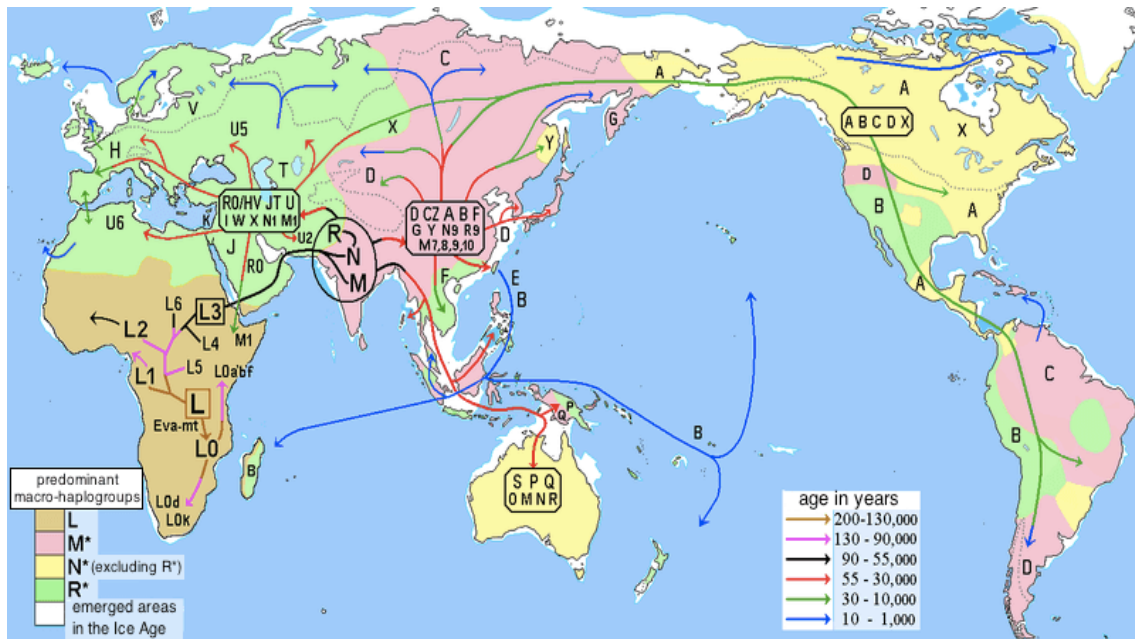


図 5-1 ミトコンドリア DNA ハプロタイプの分布

Maulucionoi <https://first-genetic-testing.com/gene/haplo.html>

### 5.3.3 DTC遺伝子検査の遺伝子変異判定の評価リスク分類

図5-2に一般的な疾患、図5-3に悪性疾患の各疾患に関連するとされる検査遺伝子を3段階にリスク分類し示した。円中央の評価リスク3は、0~1の遺伝子変異に比べて疾患への影響の確実性が高くなることが示されている。分類作成の対象疾患はDTC遺伝子サービス各社の中でも特によく用いられていた疾患である。図5-1の一般的な疾患にはアルコール依存症、片頭痛、肥満、2型糖尿病、喘息、脳梗塞、高血圧、骨粗鬆症、慢性関節リウマチ、緑内障、アトピー性皮膚炎、尿管結石、アルツハイマー病、拡張型心筋症、パーキンソン病、非アルコール性脂肪性肝炎、図5-2には悪性新生物の胃がん、肝がん、食道がん、咽頭がん、膵がん、肺がん（扁平上皮がん）、肺がん（腺がん）、肺がん（非小細胞がん）、腎がん、甲状腺がん、子宮体がん、乳がん、卵巣がん、膀胱がん、精巣がん、大腸がんを分類した。また、先に作成した表5-6の「科学的に疾患・体質に直結する可能性のあるSNPのクラス分類」よりA分類の「疾患に強く関連する遺伝子」に属するものを図5-2,3上に赤字で示した。

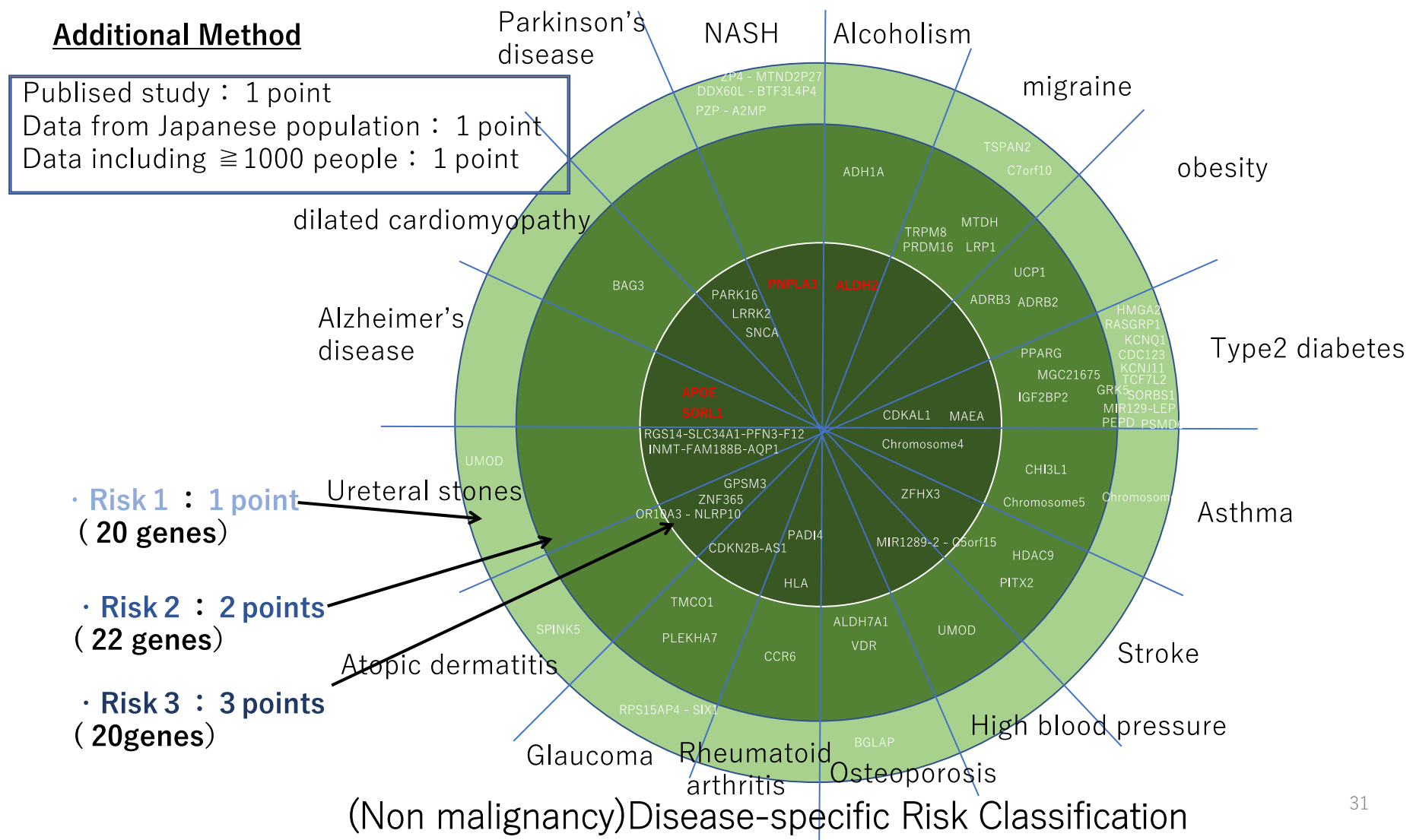
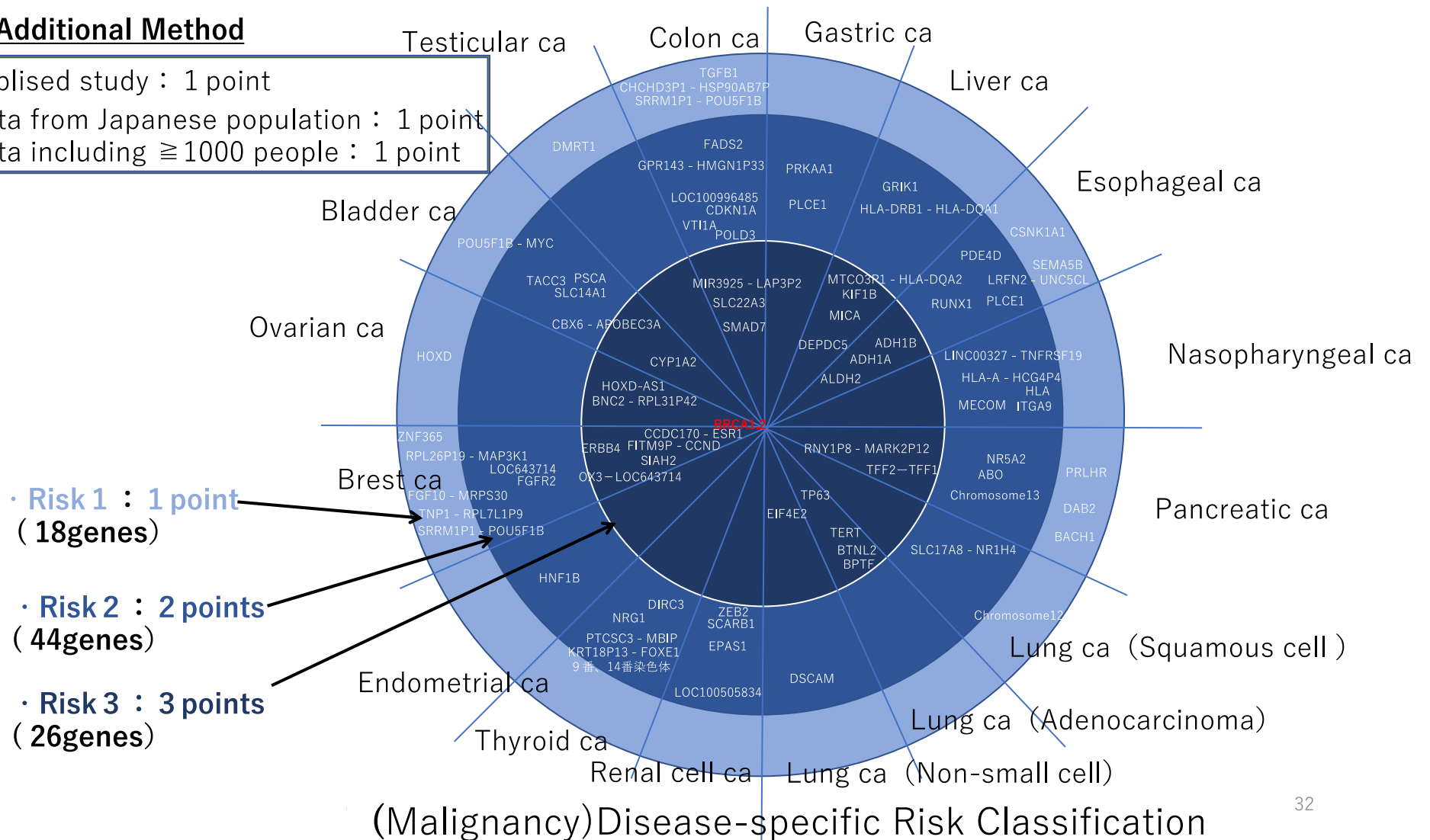


図 5-2 一般的な疾患における遺伝子変異判定の評価リスク分類

- Published study : 1 point
- Data from Japanese population : 1 point
- Data including  $\geq 1000$  people : 1 point



32

図 5-2 の一般的疾患における遺伝子変異判定の評価リスク分類では、16 疾患中最もリスクが高いと思われるリスク 3 には 20 遺伝子が認められ、そのうち A 分類は 3 疾患 4 遺伝子がリスク 3 の中に認められた。次にリスク 2 では 22 遺伝子、リスク 1 では 20 遺伝子が認められた。図 5-3 の悪性疾患における遺伝子変異判定の評価リスク分類では、16 疾患中 26 遺伝子がリスク 3 に属し、そのうち A 分類を含んだのは 1 疾患 2 遺伝子であった。リスク 2 は 44 遺伝子、リスク 1 は 18 遺伝子となった。図 5-2,3 を合計すると総遺伝子数は 150 種類あり、そのうちリスク 3 は 46 遺伝子、リスク 2 は 66 遺伝子、リスク 1 は 38 遺伝子であった。対象となった 150 遺伝子の中に A 分類の遺伝子は 6 つ入っておりその全てがリスク 3 に属していた。

## 5.4 考察

### ① DTC 遺伝子検査の課題

日本では、これまで遺伝子検査に関する法規制がほとんど見られなかったが、2018 年 12 月医療法の改正によりようやく、検査の精度・質保証、施設認証、科学的根拠に関する法規制がなされた。日本でもいよいよ保険適用のもとクリニカルシーケンスが開始され、これからますます遺伝子検査が行われる機会は増えることが予測される。しかしその一方で表 3-8 から明らかな様に他国では当然のごとくインフォームド Consent やカウンセリングが有資格者の関与のもと行われているのに対して、日本では明確な規制がなく、その必要性はガイドライン等で推奨されるにとどまる。また、倫理的社会的側面からしても日本の遺伝子検査に対する対応は遅れていると言わざるを得ない。遺伝差別や保険会社の遺伝子情報の利用に関しての法規制もないままである。そして DTC 遺伝子検査は「医業」に当たらないという解釈のもと、法的な規制を受けることなく販売され続けている。

一方、日本と同様に DTC 遺伝子検査に関する法規制のない英国を調査してみると、英国において DTC 遺伝子検査に関する検討は非常に早い段階から始まっており、Advisory Committee on Genetic Testing (ACGT) は、1997 年にすでに DTC 遺伝子検査企業に対しての指針を発表しており[140]、消費者が理解しやすい、妥当性、有用性のあるデータの提出と、遺伝カウンセリングの提供を要求した。その後 2010 年には ACGT から改変された Human Genetic Commission (人類遺伝学委員会) が新たなガイドラインを制定し[141]、DTC 遺伝子検査における遵守事項を定めている。そして、検査の質と同様に分析の質にも重点を置き、NHS は英国全土に地域遺伝センターを設置し、遺伝専門医と遺伝カウンセラーを置くことで、あらゆる問題に対処できるようになっていた。これらは国の医療サービスの一環として行われており、医療範囲の DTC 遺伝子検査はもちろんのこと、非医療に属する検査内容に対しても対応している。また、英国では 2003 年に保健省が 10 万人ゲノムプロジェクトを立ち上げ、国営企業である Genomics England の主導によりがんと希少疾患患者、またその家族を募り大規模なゲノム情報の解析を行なっている。このプロジェクトには民間企業も参加して、様々な研究チーム、そして臨床チームが活動を進めており、インフォームド Consent やカウンセリングその他様々な患者対応に関してのシステムが構築されている。この様にゲノム医療に積極的に取り組むことで、DTC 遺伝子検査もその一環として受け入れる体制ができていると言える。

しかし、そんな英国にも問題は多々あり、地域遺伝センターが **DTC** 遺伝子検査の急増に対応しきれなくなる可能性や、**DTC** 遺伝子検査の中にはあまり疾患リスクにつながらない様な有用でない検査もたくさん含まれているわけであるが、その様な遺伝子検査にまで税金が使われることへの批判もある。これらの分野はまだ研究段階にあり、今後ゲノム解析による診断や、予測が期待されたほど有効活用できない可能性もあり、現在世界中で行われている様々なゲノムプロジェクトの結果が待たれる。

また、2017年4月5日に **IVD** 医療機器に関する規制が採択された (**IVDR**) [142]。その際、欧州議会は直接的、または間接的に医療目的で行われる遺伝子検査に対して、医師の関与と、遺伝カウンセリング、そしてインフォームドコンセントに関する規制も加えるべきであると提案した。これは、**DTC** 遺伝子検査の事実上全面禁止を意味したが、実際に臨床診療に有益であるかどうかという点において大きな批判を受けた。欧州人類遺伝学会も、**EU** 内でも日常診療はそれぞれ全く異なった方法で行われており、そのように統一した規制は臨床診療の妨害になりうる。として実行不可能とみなした。そして最終的に欧州議会では、「規制は、加盟国がインフォームドコンセントや、遺伝カウンセリングに関する保護的な条項を採用または維持することが自由であるべきである。」と明示している [143]。このような結果に終わった今回の規制改正であったが、**EU** 内で協議されることは大きな意味を持ち、欧州全域で患者の権利を同等レベルで保護することが重要であり、さらに、遺伝子検査ガイドラインの調和に重点が置かれていた。インターネット上での医療製品や医薬品、遺伝子検査キットが簡単に手に入る時代に、悪徳商品や不正医薬品等を規制するすべはなく、**OECD** や **EU** 諸国のようにお互いの安全性や利益を守るために議論を重ねていくことが今後、最重要課題となっていくと考えられる。



## ② 科学的に疾患や体質に直結する可能性のあるSNPのクラス分類

科学的に疾患に直結する可能性のあるSNPのクラス分類からは、A,B分類がその他の多くの遺伝子変異であるC分類に比べ、圧倒的に数が少ないことがわかった。この分類からは、現在行われているDTC遺伝子検査の結果がいかにも不明確であるかということがわかる。そして、少ないながらも疾患に強く関連する遺伝子変異がDTC遺伝子検査にて医師を介せず消費者に結果が伝えられることは重大な課題と言える。これららの遺伝子検査は原則医師の依頼がないと検査を禁止し、医師が介在していても遺伝子専門の医師でなければ適切なカウンセリングや診療に回れるようなシステム作りが必要である。それ以外の多数の疾患に直接関連しないと考えられる遺伝子に関しても、さらにリスク分類を行い、疾患への関りをより明確にすることが必要と言える。

## ③ DTC遺伝子検査の遺伝子変異判定の評価リスク分類

実際にDTC遺伝子検査の遺伝子変異判定の評価リスク分類を行った結果を見ると、例えば、obesityの結果では図3-5からもわかるようにDTC遺伝子検査ビジネスの大半を占めている検査項目であるにもかかわらず、その対象となっている遺伝子は図5-2の分類方法によれば、合計が3点を満たすものがない。即ち、この分類方法を通してobesityのDTC遺伝子検査を見てみると、その特異性はそこまで高くないと言える。一方図3-5において2番目に多く検査されているアルコール耐性に関しては、この分類方法では3点を持つ遺伝子が含まれており、特異性は高くこのDTC遺伝子検査は有効だと判断することができる。肥満やダイエットといった消費者受けが良い項目の遺伝子が、実際は特異性が低くないにもかかわらず、まるで疾患の原因遺伝子のように扱われ、消費者を惑わす要因の一つとなっていると言える。実際それぞれの遺伝子の、疾患に対する特異性や検査の有効性を判断するにあたって、図5-2,3のような消費者にもわかりやすい簡便な指標が必要であると考ええる。

また、表5-6の「科学的に疾患・体質に直結する可能性のあるSNPのクラス分類」ではリスクの高いA分類がほんのわずかでありほとんどの遺伝子がC分類に属していたのに比べ、図5-2.3の「遺伝子変異判定の評価リスク分類」では遺伝子の分布数がリスク2>3>1の順となった。これは、そもそもDTC遺伝子検査企業の独自の調査において有効だと判断された疾患や遺伝子をサービスに組み込んでいるためであると考えられる。また、その中でも今回の分類作成にあたって、各社サービスを比較しその中で高頻度に用いられている疾患を選択したためこのような結果になったと考えられる。ヒトのSNPの数は全ゲノム領域で1000万個あると言われており、その全てをこの表で網羅するとなれば、この分類表の手法より、その数の分布はリスク1>2>3となるはずである。

表5-6の「科学的に疾患・体質に直結する可能性のあるSNPのクラス分類」A分類の遺伝子を図5-2.3の「遺伝子変異判定の評価リスク分類」上に示したところ、6つの遺伝子が全てリスク3に分類された。これら遺伝子に関しては、この2つの分類方法において相関性が認められる。しかし、もともとA分類の疾患とその対象遺伝子数は非常に少なく、今回、遺伝子変異判定の評価リスク分類では実際のDTC遺伝子業者がより多く用いている疾患を選択したために、A分類にある稀な5疾患5遺伝子（ゴーシェ病 GBA/グルコース 6 リン酸脱水素酵素欠損症 G6PD/ヘモクロマトーシス HFE/A1 アンチトリプシン欠乏症 SERPINA1/捻転ジストニア DYT1）を含んで

おらず、それらにおいては2つの分類方法での評価ができていない。

この遺伝子変異疾患リスク評価システムでは、**DTC**遺伝子検査の結果の評価指標の一例として数値化することを提案したものである。このリスク評価分類においては、論文の有無といった判断によるところが大きく、各遺伝子多型におけるオッズ比やP値に関する評価が不足しているといった問題点がある。それらを第4の因子として加えていくことで、こういったリスク分類方法の妥当性、有効性を更に高めていくことが可能になると考える。実際のリスクと照らし合わせるためには、前向きな疫学調査によるバリデーションが必要となる。実際に消費者へ**DTC**遺伝子検査の結果を報告する際に遺伝子変異の結果と疾患との関連の確実さを医学的、科学的に表す試みが今後重要であると言えよう。また、現在はまだ解明されていない遺伝子異常と疾患の関連を探究するためには、**DTC**遺伝子検査における遺伝子異常データと非検査者の追跡調査による前向きな疫学研究が重要であり、その体制構築が望まれると考えられた。現段階では**DTC**遺伝子検査で解析されるほとんどの遺伝子変異は不確かで確実性のないものである。また、遺伝要因と環境要因の割合もそれぞれの疾患により異なる。その他多くの因子が関連している可能性があり、それらの因果関係が解明される日が来るのかどうかすらわからない。しかし、今後さらなる大規模ヒトゲノム研究が急速に進むと思われ、そのことによってAやBに分類される遺伝子が増加していくことであろう。そしてB分類のような体質に関連する遺伝子の発見は、将来の予防医療にとって重要な存在となってくる可能性もある。新たな疾患関連遺伝子の同定やゲノムの多様性情報が次々と発見される中で、**DTC**遺伝子検査ビジネスのあり方もより複雑なものになってくることが予想される。そのために現在の**DTC**遺伝子検査システムの見直しや国民の遺伝子研究に関する正しい知識と理解が不可欠になるとと思われる。

## 5.5 小括

日米欧での DTC 遺伝子検査の現状を調査したところ、日本、英国、米国の半分の州を除くほとんどの国で、何かしらの法的規制により DTC 遺伝子検査を消費者に提供する枠組みを制限していた。しかし、DTC 遺伝子検査は主にインターネット上で流通しているため、その規制を逃れることが容易であり、今尚世界中でユーザーの数は増大していると思われる。現在の各国の一番の課題は、それら消費者を守るために制定されている様々なガイドラインや法規制を無視した、悪徳な企業への対応である。また、それら遺伝子検査の様々なトラブルに対応できるように遺伝専門家の育成にも力を注ぐ必要がある。今後迎えるであろうゲノム個別化医療の時代へ向けて、人々の情報が守られ、誰も不利益を被ることがないように世界が一丸となって対応していく必要がある。

そしてそのためには、今回作成したような遺伝子変異疾患リスク評価システム等を用いて消費者がよりわかりやすく、正しい理解のもと、遺伝子検査を受け入れていく準備をしていかなければならない。このような取り組みが活発に行われることを期待する。

## 第6章 結語(日本におけるDTC遺伝子検査のあり方に関する提言)

## 6.1 提言

本研究結果より今後の日本における DTC 遺伝子検査のあり方についての提言を行う。

提言の背景：DTC 遺伝子検査の規制についてゲノム解析が急速に進歩し、Precision medicine が叫ばれる昨今において、遺伝子検査の質や精度、活用方法や遺伝情報の保護に至るまで、あらゆる面からその動向を監視し、適切な状況で用いることができるようにフォローし続けることが必要である。日本における遺伝子を扱う規制は諸外国と比較すると、必ずしも十分ではない。日本における DTC 遺伝子検査に関する規制には、政府機関が監修するガイドラインと専門機関（学会など）が監修するガイドラインがあるが、法的な拘束力や罰則が生じる法規制はない。消費者保護等の観点からすると、多くの課題が指摘されている。これまで遺伝子検査には高価な検査機器等が必要であり、大学病院等の大型医療施設のみで、遺伝子検査が行われず、政府のガイドラインや関係機関のガイドラインが遵守されていた。しかし、DTC 遺伝子検査の登場により、医療関係者でなくとも遺伝子検査に携わることができるようになり、ゲノム解析技術の発展により遺伝子解析が簡単に安価に行えるようになり、企業も遺伝子検査ビジネスを始められるようになった。遺伝医学関連 10 学会は 2003 年の「遺伝学的検査に関するガイドライン」の中で、「このガイドラインの遵守を期待できる範囲は、基本的には、遺伝医学関連学会の会員内に止まる。このガイドラインに反して、非倫理的、非社会的、または不適切と考えられる遺伝学的検査が行われても、それが会員以外の者による遺伝学的検査であれば、このガイドラインのみではそうした行為を規制し、防止することはできない。したがって、今後は、遺伝学的検査そのものの公的機関による評価体制、監視体制を整える必要がある」と述べている。

諸外国ではベースに法規制があり、その上に、各専門家機関が詳細を加えたガイドラインがある。しかし日本の場合は、学会が主体でガイドラインを作成しており、政府の意見や関与があまり見られない。一方、法規制することによる弊害として、「法律による規制とは最低ラインの提示に過ぎない。法律に違反しなければ、何をやっても構わない、という考え方につながる」と指摘する意見もある [144]。日本の DTC 遺伝子検査に関する規制の現状からして、このような問題を解決するためには官学産に加えて消費者である国民を含めた議論が必要である。

日本における DTC 遺伝子検査の規制については、3つの方法が考えられる。①消費者保護の観点を第一に、遺伝子を扱う検査は全て法規制の対象とし、医師の監視のもと行う（ドイツ型）、歴史的背景やドイツの国民性、国民の遺伝子に関する理解の深さも含め、消費者保護の観点から厳しい法整備がなされている。②医療・非医療の明確な区別をし、先祖の検査などレクリエーション要素の強いものは非医療として自由に行える検査とし、医療目的と判断される、疾患に直結する遺伝子検査や、疾患予測遺伝子検査、薬剤応答遺伝子検査に対しては

法規制対象とし、医師の監督のもと行うものとする（米国の一部の州型、ニューヨークやカリフォルニア州）、③DTC 遺伝子検査は医療に当たらないため法規制の対象としない（英国型）。遺伝子研究に関する施設や体制、遺伝子検査がすでに日常診療の一部となりつつある英国で可能なシステムである。

①③の方法では、遺伝子検査のベースとなる施設体制や医療システム、法規制、国民の理解度等が必要であり、日本では、いずれも未だ整備されていない。②の米国の一部の州がとっているような体制が日本の現状からすると実現可能な方向性であると考えられる。そのためには、祖先や、耳垢のタイプをテストするものと、医療処置や意思決定に影響を及ぼすものなど、重症疾患に結びつく検査とそうでないものを区別する必要がある。疾患発症の危険因子、医薬品への反応、および病気の遺伝のリスクを伴う検査は、直接消費者に販売されることを許可されるべきではない。換言すれば、医療分野と非医療分野として確実に分けることである。ただし、医療・非医療の定義も現日本においては明確とは言えないことから、ここでは2種類に大別し、医療には法規制が必須であるという意味で使用している。医療・非医療別のアプローチは、以前にも妊娠検査キットや市販薬を扱う場面と類似しているが、DTC 遺伝子検査についても検討可能と思われる。DTC 遺伝子検査をより明確な基準で規制し、医療と非医療の検査に分けることは、規制実現の可能性を高めると考えられる。その結果、レクリエーション検査を企業が消費者に直接提供し、医学的検査を医療機関が消費者に提供するという体制が整備可能となると考えられる。

上記の提言に向けた背景を踏まえた上で、以下に DTC 遺伝子検査に関する提言をまとめる。

### 1)DTC 遺伝子検査の医療分野に関する法規制を定める

消費者にとって損害をもたらす可能性がある検査内容や結果解釈から消費者を守るために医療目的の検査は医師の介入を必須とする法規制を行う。適切な規制は、消費者に適切な医療を医師から受けられる機会を与えるものとなる。そして対面での診察形式により、十分なカウンセリング、インフォームドコンセント、遺伝子差別、保険での遺伝情報の利用などの適切な管理を確実にすることが重要である。その結果を踏まえて家族歴、生活習慣、環境などの疾病の他の要因も考慮に入れることができ、より良い診療が可能となると考えられる。

### 2)DTC 遺伝子検査企業と検査内容、検査数に関して届出制とする

非医療分野であれ医療分野であれ、遺伝子を扱う検査においてその遺伝情報や個人情報個人情報は個人情報保護法により必ず保護されるべきものであり、遺伝子検査を扱う全ての企業はその種類を問わず届出制にする。それによって、指導やホームページ上の動向も監督することが可能となる。

### 3)遺伝専門医や遺伝カウンセラーの育成及び相談支援体制の整備

遺伝専門家の教育及び遺伝カウンセラーの育成を行う。医師は、遺伝子検査の結果を提示した患者に対して、解釈とカウンセリングを提供する準備が必要である。

#### 4)一般市民への遺伝子教育

遺伝学に関する一般市民への教育は推進する。一般市民が適切なレベルの理解で遺伝子検査の結果を受け取る能力を持つことは、消費者保護の観点からも重要である

#### 5)データバンク等の整備

多くの消費者の医療分野の遺伝子検査データを有効活用できるデータバンクの整備等も現在未だ不明瞭な遺伝子変異と疾患との関連の探索に有用であり、将来を見据えた体制作りが望まれる。

尚、遺伝子検査のように急速な進歩を遂げる領域においては社会の変容と価値観の多様性ととともに規制のあり方を見直す改革が必要になると考えられる。以上の提言の実現により、日本における医療分野の DTC 遺伝子検査がより高品質で実用的、信頼性のある医学的検査として普及し、日常診療に組み込まれていくことが望まれる。

## 6.2 本研究の成果と意義

本研究では、近年国内でも普及してきたDTC遺伝子検査を通して、日本及び米欧諸国の遺伝子検査の現状と法規制を調査した。特に、DTC遺伝子検査については医療と非医療の狭間でその扱いが難しく、各国で異なった法規制がなされているが、日本においては法整備は殆どなされていなかった。

本研究はこれらDTC遺伝子検査ビジネスの実態と問題点を明確とし、さらにはゲノム医療の医学的、倫理的、法的、社会的問題の観点から、レギュラトリーサイエンスとして日本におけるDTC遺伝子検査の規制政策の提言を試みた、重要で意義のある研究と考えられる。

## 引用文献

1. <https://obamawhitehouse.archives.gov/precision-medicine> (accessed 4 Feb 2019)
2. 遺伝子医療の現状とゲノム医療の近未来 8 月第 1 土曜特集 250 巻 5 号 2014 年 8 月 2 日 p.317-320
3. 国内で使用されている遺伝子パネルについて 厚生労働省  
<https://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10901000-Kenkoukyoku-Soumuka/0000179757.pdf>(accessed 4 Feb 2019)
4. [Antonio Regalado](#) 2017 was the year consumer DNA testing blew up February 12, 2018
5. 23andme:[https://eu.customercare.23andme.com/hc/en-us/articles/204712980-What-countries-do-you-ship-to-\(accessed 4 Feb 2019\)](https://eu.customercare.23andme.com/hc/en-us/articles/204712980-What-countries-do-you-ship-to-(accessed%204%20Feb%202019))
6. 難病におけるゲノム医療提供体制 難病医療を提供する医療機関として 東京女子医科大学附属遺伝子医療センター 斎藤加代子
7. NIH(National Human Research Institute) [genome.gov/sequencingcosts](http://genome.gov/sequencingcosts) (accessed 4 Feb 2019)
8. アジレント・テクノロジー(株) バイオアプリケーショングループ  
[https://www.chem-agilent.com/pdf/2012\\_MicroarrayVsNGS.pdf](https://www.chem-agilent.com/pdf/2012_MicroarrayVsNGS.pdf)(accessed 4 Feb 2019)
9. 南雲明 薬物治療における個別化医療の現状と展望、医薬産業政策研究所リサーチペーパーシリーズ No.56 2013 年 5 月
10. 医薬品・医療機器等安全性情報 No.235-23-2007 年 4 月
11. Contributions of CYP2C9 and VKORC1 polymorphisms Harumi Takahashi to interindividual difference in maintenance dose of warfarin JPN. J. ELECTROCARDIOLOGY Vol. 26 No. 3 2006
12. 日常診療のための検査値のみかた 中外医学社 ; 2015.P602
13. 「遺伝子診療 はてな book」 中外医学社 2018.P156
14. FDA Laboratory Developed Tests  
<https://www.fda.gov/medicaldevices/productsandmedicalprocedures/invitrodiagnostics/laboratorydevelopedtests/default.htm>(accessed 4 Feb 2019)
15. <http://www.cdc.gov/genomics/gtesting/ACCE.htm>(accessed 4 Feb 2019)
16. 「遺伝子関連検査に関する日本版 ベストプラクティス・ガイドライン」 H24 年 3 月
17. Clin Var : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/>(accessed 4 Feb 2019)
18. ACMGStandardsAndGuidelines  
[https://www.acmg.net/docs/standards\\_guidelines\\_for\\_the\\_interpretation\\_of\\_sequence\\_variants.pdf](https://www.acmg.net/docs/standards_guidelines_for_the_interpretation_of_sequence_variants.pdf)(accessed 4 Feb 2019)
19. 「遺伝子診療 はてな BOOK」 羽田明 中外医学社 2018.P60
20. 日本産科婦人科学会 <http://www.jsog.or.jp/PDF/60/6003-031.pdf>(accessed 7 Sep 2017)
21. ゲノム情報と保険 保険医学総合研究所 佐々木光信



<http://www.actuaries.jp/lib/annual/2017-C-01.pdf>(accessed 4 Feb 2019)

22. 平成 30 年診療報酬  
<https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000188411.html>(accessed 4 Feb 2019)
23. ゲノム医療実現推進に関する平成 29 年の取り組み状況 H30 年 5 月 21 日
24. 難病情報センター<http://www.nanbyou.or.jp/entry/5461>(accessed 4 Feb 2019)
25. 厚生労働省健康局がん・疾病対策課  
<https://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10901000...Soumuka/0000203236.pdf>(accessed 4 Feb 2019)
26. 京都大学病院がんセンター<http://oncoprime.cancer.kuhp.kyoto-u.ac.jp>(accessed 4 Feb 2019)
27. OncoPrime <http://www.innervision.co.jp/products/release/20150410>(accessed 4 Feb 2019)
28. NccOncoPanel <https://www.chem-agilent.com/contents.php?id=1003587>(accessed 4 Feb 2019)
29. Oncomine <https://www.oncomine.org/resource/login.html>(accessed 4 Feb 2019)
30. TodaiOncoPanel <http://todaioncopanel.umin.jp>(accessed 4 Feb 2019)
31. 国立がん研究センター  
[https://www.ncc.go.jp/jp/information/pr\\_release/2018/1226\\_03/index.html](https://www.ncc.go.jp/jp/information/pr_release/2018/1226_03/index.html)(accessed 4 Feb 2019)
32. PMDA<https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/p-drugs/0029.html>(accessed 4 Feb 2019)
33. メディカルオンライン  
[http://pha.medicalonline.jp/index/search?searchtarget=2&criteria=%CA%AC%BB%D2%C9%B8%C5%AA%BC%A3%CE%C5%CC%F4&search\\_btn=dummy&is\\_iryoyaku=1&is\\_otc=0&is\\_shouhin\\_mei=1&is\\_ippan\\_mei=1&is\\_maker\\_or\\_hanbaicompany=0&is\\_seibun=0&is\\_kounou\\_kouka=0&is\\_tekiou\\_sikkanmei=1&is\\_siyojo\\_tyui=0&option\\_search\\_all=0&from=form\\_option](http://pha.medicalonline.jp/index/search?searchtarget=2&criteria=%CA%AC%BB%D2%C9%B8%C5%AA%BC%A3%CE%C5%CC%F4&search_btn=dummy&is_iryoyaku=1&is_otc=0&is_shouhin_mei=1&is_ippan_mei=1&is_maker_or_hanbaicompany=0&is_seibun=0&is_kounou_kouka=0&is_tekiou_sikkanmei=1&is_siyojo_tyui=0&option_search_all=0&from=form_option)
34. 「がん分子標的治療研究のこれから」公益財団法人がん研究会 がん化学療法センター清宮啓之  
[https://www.cosmobio.co.jp/product/detail/cancer-molecular-targeted-therapy-research-review.asp?entry\\_id=34868](https://www.cosmobio.co.jp/product/detail/cancer-molecular-targeted-therapy-research-review.asp?entry_id=34868)(accessed 4 Feb 2019)
35. メディカルオンライン <http://www.medicalonline.jp> (accessed 4 Feb 2019)
36. 国立ガン研究センター中央病院  
<https://www.ncc.go.jp/jp/ncch/genome/top-gear-project/index.html>(accessed 4 Feb 2019)
37. 高額療養費制度について  
[https://www.opdivo.jp/materials/open/93/kougakuryouyou\\_opdivo.pdf](https://www.opdivo.jp/materials/open/93/kougakuryouyou_opdivo.pdf)(accessed 4 Feb 2019)
38. 新薬の治験と臨床試験について  
[https://www.ncc.go.jp/jp/ncch/division/clinical\\_trial/info/clinical\\_trial/index.html](https://www.ncc.go.jp/jp/ncch/division/clinical_trial/info/clinical_trial/index.html)(accessed 4 Feb 2019)
39. ACMG Recommendations for Reporting of Incidental Findings in Clinical Exome and Genome

- Sequencing <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/docs/acmg/> (accessed 7 Sep 2017)
40. Technical Lecture Clinical sequencing for comprehensive genomic profiling for cancer called “CLHURC” Emmy YANAGITA1) Ryosuke MATSUOKA1) Hideyuki HAYASHI1) Hiroshi NISHIHARA2) September 4, 2017
  41. ACMG policy statement: updated recommendations regarding analysis and reporting of secondary findings in clinical genome-scale sequencing ACMG Board of Directors Genetics in Medicine volume 17, pages 68–69 (2015)
  42. 臨床遺伝専門医制度委員会 <http://www.jbmg.jp>・認定遺伝カウンセラー制度委員会 <http://plaza.umin.ac.jp/~GC/> (accessed 4 Feb 2019)
  43. 「次世代シーケンサー等を用いた遺伝子パネル検査に基づくがん診療ガイドランス (第 1.0 版)」 [https://www.jsmo.or.jp/about/doc/20171011\\_01.pdf](https://www.jsmo.or.jp/about/doc/20171011_01.pdf) (accessed 2018 1 Dec)
  44. Cancer Statistics - National Cancer Institute <https://www.cancer.gov/about-cancer/understanding/statistics> (accessed 4 Feb 2019)
  45. <https://www.cms.gov/newsroom/press-releases/cms-finalizes-coverage-next-generation-sequencing-tests-ensuring-enhanced-access-cancer-patients> (accessed 1 Dec 2018)
  46. <https://www.census.gov/library/publications/2018/demo/p60-264.html> (accessed 1 Dec 2018)
  47. <https://www.hhs.gov/answers/medicare-and-medicaid/what-is-the-difference-between-medicare-medicaid/index.html> (accessed 1 Dec 2018)
  48. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfpma/pma.cfm?id=P170019>
  49. Thermo Fisher Scientific <https://corporate.thermofisher.com/en/home.html> (accessed 1 Dec 2018)
  50. Illumina <https://www.illumina.com/?langsel=/us/> (accessed 4 Feb 2019)
  51. [http://www.mediaison.com/texasMediaCenter/five\\_md.html](http://www.mediaison.com/texasMediaCenter/five_md.html) (accessed 4 Feb 2019)
  52. BBJ <https://biobankjp.org> (accessed 4 Feb 2019)
  53. 東北 MMB <https://www.megabank.tohoku.ac.jp> (accessed 4 Feb 2019)
  54. NCBN <https://ncbiobank.org> (accessed 4 Feb 2019)
  55. HAPMAP1000 人プロジェクト <https://www.coriell.org/1/NIGMS/Collections/HapMap-project> (accessed 4 Feb 2019)
  56. ゲノム医療を日常診療へ 国民皆保険制度下での実現に向けて第 3 2 1 0 号 2017 年 2 月 6 日
  57. THEPRECISIONMEDICINEINITIATIVE <https://obamawhitehouse.archives.gov/precision-medicine>
  58. Genomic England <https://www.genomicsengland.co.uk> (accessed 4 Feb 2019)
  59. 医師法第 17 条 [https://www.mhlw.go.jp/web/t\\_doc?dataId=80001000&dataType=0&pageNo=1](https://www.mhlw.go.jp/web/t_doc?dataId=80001000&dataType=0&pageNo=1) (accessed 7 Sep 2017)
  60. 初めての遺伝子検査 <https://first-genetic-testing.com/genetic-testing/flow.html> (accessed 7 Sep 2017)
  61. 個人遺伝情報取扱協議会 <http://www.cpigi.or.jp/nintei/> (accessed 4 Feb 2019)
  62. 遺伝医学関連学会 (10 学会) 「遺伝学的検査に関するガイドライン」 <http://www.jsgc.jp/geneguide.html> (accessed 4 Feb 2019)

63. 日本人類遺伝学会 <http://jshg.jp>(accessed 1 Dec 2018)
64. <http://plaza.umin.ac.jp/~GC/index.html>(accessed 4 Feb 2019)
65. 医師法第 20 条  
[https://www.mhlw.go.jp/web/t\\_doc?dataId=80001000&dataType=0&pageNo=1](https://www.mhlw.go.jp/web/t_doc?dataId=80001000&dataType=0&pageNo=1)(accessed 7 Sep 2017)
66. 個人情報保護法[https://www.ppc.go.jp/files/pdf/personal\\_law.pdf](https://www.ppc.go.jp/files/pdf/personal_law.pdf)(accessed 4 Feb 2019)
67. 平成30年度(2018年)医療法通知詳細2018-08-10  
[医療法等の一部を改正する法律の一部の施行に伴う厚生労働省関係省令の整備に関する省令の施行について 医政発0810第1号](#)
68. DTC遺伝子検査ビジネス 経済産業省の指針守らず 厚生労働省 2017年12月27日<https://mainichi.jp/articles/20171228/k00/00m/040/065000c>(accessed 1 Dec 2018)
69. [https://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10601000-Daijinkanboukouseikagakuka-Kouseikagakuka/160330\\_tf\\_s2.pdf](https://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10601000-Daijinkanboukouseikagakuka-Kouseikagakuka/160330_tf_s2.pdf)(accessed 4 Feb 2019)
70. 実験医学 vol34No16,2642,2016
71. 23andMe, Inc. 11/22/13  
<https://www.fda.gov/ICECI/EnforcementActions/WarningLetters/2013/ucm376296.htm>(accessed 7 Sep 2017)
72. FDA allows marketing of first direct-to-consumer tests that provide genetic risk information for certain conditions  
<https://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm551185.htm>(accessed 1 Dec 2018)
73. 23andMe gets FDA green light for cancer risk test  
<https://techcrunch.com/2018/03/06/23andme-gets-fda-green-light-for-cancer-risk-test/>(accessed 1 Dec 2018)
74. Crime solvers embraced genetic genealogy  
<https://www.sciencenews.org/article/genetic-genealogy-forensics-top-science-stories-2018-yir>(accessed 1 Dec 2018)
75. GEDMatch <https://www.gedmatch.com/tos.htm>(accessed 1 Dec 2018)
76. Andelka M. Phillips Version 1.3 23 February 2018. Dr Andelka M. Phillips owns © in this compilation 2011-2018. Data on Direct-to-Consumer Genetic Testing and DNA testing companies (accessed 1 Dec 2018)
77. [Antonio Regalado](#) 2017 was the year consumer DNA testing blew up February 12, 2018(accessed 1 Dec 2018)
78. Andelka M. Phillips ‘Only a click away — DTC genetics for ancestry, health, love...and more: A view of the business and regulatory landscape’ March 2016(accessed 7 Sep 2017)
79. Public opinion on policy issues in genetics and genomics Rene Almeling, PhD<sup>1</sup> and Shana Kushner Gadarian, PhD<sup>2</sup> Submitted 13 May 2013; accepted 4 October 2013; advance online publication 00 Month 2013. doi:10.1038/gim.2013.175 (accessed 1 Dec 2018)
80. Andelka M. Phillips Version 1.3 23 February 2018. Dr Andelka M. Phillips owns © in this compilation 2011-2018. Data on Direct-to-Consumer Genetic Testing and DNA testing companies (accessed 1 Dec 2018)

81. Regulation of Genetic Tests National Human Genome Research Institute  
<https://www.genome.gov/10002335/regulation-of-genetic-tests>(accessed d1 Dec 2018)
82. Overview: FDA [http://www.grasupport.com/FDA\\_MED\\_DEVICE.html](http://www.grasupport.com/FDA_MED_DEVICE.html) of Medical Devices /(accessed q Dec 2018)
83. Draft Guidance for Industry, Food and Drug Administration Staff, and Clinical Laboratories(2014-2017)(accessed 1 Dec 2018)
84. The Threat of Human Cloning Ethics, Recent Developments, and the Case for Action The Witherspoon Council on Ethics and the Integrity of Science, "Appendix: State Laws on Human Cloning," The New Atlantis, Number 46, Summer 2015, pp. 95-106.
85. U.S. Food and Drug Administration <https://www.fda.gov/MedicalDevices/ProductsandMedicalProcedures/InVitroDiagnostics/default.htm>(accessed 1 Dec 2018)
86. FDA: <https://www.fda.gov/MedicalDevices/ProductsandMedicalProcedures/InVitroDiagnostics/ucm624726.htm> より遺伝子解析ビジネス等に関する調査事業報告書
87. Survey of Direct-to-Consumer Testing Statutes and Regulations Genetics and Public Policy Center Berman Institute of Bioethics ° Johns Hopkins University
88. N.Y. COMP. CODES R. & REGS. tit. 10 ,58-1.7
89. Cal. Bus. & Prof. Code 1246.5
90. LEXIS NEXIS EMERGING ISSUES ANALYSIS, Apr 2009 P12
91. LEXIS NEXIS EMERGING ISSUES ANALYSIS, Apr 2009 P10
92. N.Y. COMP. CODES R. & REGS. tit. 10, 58-1.7
93. MD. CODE REGS. 10.10.06.02
94. Andrew Pollack, Gene Testing Questioned by Regulators, N.Y. TIMES, June 26, 2008 (accessed 1 Dec 2018)
95. CLINICAL LAB. TECH. ADVISORY COMM., CA. DEP'T OF PUB. HEALTH, MINUTES OF THE JUNE 2010 MEETING 5 (2010)
96. GENETICS & PUB. POLICY CTR.
97. Health law: cases, materials, and problems p140
98. At-Home Genetic Tests: Proceed with Caution, MD. ATT'Y GEN. (March 2011)
99. <http://www.ginahelp.org/GINAhelp.pdf> (accessed 1 Dec 2018)
100. U.S. Equal Employment Opportunity Commission <https://www.eeoc.gov/eeoc/plan/2017progress.cfm> (accessed 1 Dec 2018)
101. NIH: The Ethical, Legal and Social Implications (ELSI) Research Program
102. GeneWatch UK (2010) History of the human genome. GeneWatch UK briefing. June 2010.  
[http://www.genewatch.org/uploads/f03c6d66a9b354535738483c1c3d49e4/HGPhistory\\_2.pdf](http://www.genewatch.org/uploads/f03c6d66a9b354535738483c1c3d49e4/HGPhistory_2.pdf) (accessed 1 Dec 2018)
103. 23and me  
<https://eu.customercare.23andme.com/hc/en-us/articles/204712980-What-countries-do-you-ship-to-> (accessed 1 Dec 2018)
104. Jane Tiller<sup>1,\*</sup> and Paul Lacaze Regulation of Internet-based Genetic Testing: Challenges for Australia and Other Jurisdictions 2018; 6: 24. Published online 2018 Feb 15. doi: [10.3389/fpubh.2018.00024](https://doi.org/10.3389/fpubh.2018.00024)

105. European council: [http://ec.europa.eu/growth/single-market\\_en](http://ec.europa.eu/growth/single-market_en) (accessed 1 Dec 2018)
106. Additional Protocol to the Convention on Human Rights and Biomedicine, concerning Genetic Testing for Health Purposes \* Strasbourg, 27.XI.2008
107. [Journal of Community Genetics](#) April 2018, Volume 9, [Issue 2](#), pp 117–132| [Cite as](#) Legislation of direct-to-consumer genetic testing in Europe: a fragmented regulatory landscape
108. Convention for the Protection of Human Rights and Dignity of the Human Being with regard to the Application of Biology and Medicine: Convention on Human Rights and Biomedicine \* Oviedo, 4.IV.1997
109. European Commission (2017a)
110. GenDG : <https://www.gesetze-im-internet.de/gendg/> (accessed 1 Dec 2018)
111. Civil Code Article 16-10
112. Public Health Code
113. Bioethics Law
114. French labor law
115. HGC: A Common Framework of Principles for direct-to-consumer genetic testing services
116. CE marking [https://ec.europa.eu/growth/single-market/ce-marking\\_en](https://ec.europa.eu/growth/single-market/ce-marking_en) (accessed 1 Dec 2018)
117. NHS: <https://www.genomicsengland.co.uk/about-genomics-england/the-100000-genomes-project/genomic-medicine-centres/>
118. Pollack, *California Licenses 2 Companies to Offer Gene Services*, *N.Y. Times*, Aug 20, 2008 <https://www.nytimes.com/2008/08/20/business/20gene.html> (accessed 1 Dec 2018)
119. [Lars Noah, Ambivalent Commitments to Federalism in Controlling the Practice of Medicine, 53 U.KAN.L.REV. P153](#)
120. [https://www.jsmo.or.jp/about/doc/20171011\\_01.pdf](https://www.jsmo.or.jp/about/doc/20171011_01.pdf) (accessed 4 Feb 2019)
121. <https://mainichi.jp/articles/20160402/ddm/001/020/186000c> (accessed 4 Feb 2019)
122. OECD Guidelines for Quality Assurance in Molecular Genetic Testing 2007
123. 日本版ベストプラクティスガイドライン平成 28 年 3 月
124. WHO 遺伝医学と遺伝サービスにおける倫理問題に関する国際ガイドライン
125. Fundamental Properties of Aldehyde Dehydrogenase 2 (ALDH2) and the Importance of the *ALDH2* Polymorphism Akiko MATSUMOTO 日衛誌 (Jpn. J. Hyg.), 71, 55–68 (2016) 日本衛生学会
126. Alzheimer Disease Overview Thomas D Bird, MD <http://grj.umin.jp> (accessed 1 Dec 2018)
127. Genetic Association Study on SORL1 with Late-onset Alzheimer's Disease in a Japanese Population 新潟医学会雑誌 第 127 巻 第 1 号 平成 25 年 (2013) 1 月
128. 乳癌診療ガイドライン 2 疫学 診断編 2015 年版 卵巣癌症候群 2015 年第 2 版
129. NCCN guidelines <https://www2.tri-kobe.org/nccn/guideline/index.html> (accessed 1 Dec 2018)

- 130.日本 HBOC コンソーシアム <http://hboc.jp>(accessed 1 Dec 2018)
- 131.NAFLD の疫学と病態 小川祐二 日消誌 2014;111:14—24
- 132.*GBA* variants are associated with a distinct pattern of cognitive deficits in Parkinson disease [Mov Disord](#). Author manuscript; available in PMC 2017 Jan 1.
- 133.小児慢性特定疾病センター <https://www.shouman.jp>(accessed 1 Dec 2018)
- 134.琉球大学遺伝性疾患データベース  
<http://becomerich.lab.u-ryukyu.ac.jp/ur-dbms/SyndromeDetail.php?recid=1818&wid=1>(accessed 1 Dec 2018)
- 135.Alpha-1 Antitrypsin Deficiency James K Stoller, MD, MS, Felicitas L Lacbawan, MD, and Loutfi S Aboussouan, MD.
- 136.遺伝性ジストニア —DYT1 の表現型について— 横地 房子
- 137.武庫川女子大学バイオサイエンス研究所  
<http://www.mukogawa-u.ac.jp/~bsk/>(accessed 1 Dec 2018)
- 138.科学技術振興機構 (J S T) URL <http://www.jst.go.jp>(accessed 1 Dec 2018)
- 139.FYI 用語解説(ファルマシア Vol.43, No.10)
- 140.Advisory Committee on Genetic Testing (ACGT): Second annual report, January 1998-December 1998
- 141.NHS Human Genetics Commission: A common framework of Principles for direct-to-consumer genetic testing services
- 142.IVDR: <https://maetrics.com/preparing-new-vitro-diagnostic-regulation-ivdr-europe/>(accessed 1 Dec 2018)
- 143.[Journal of Community Genetics](#) April 2018, Volume 9, [Issue 2](#), pp 117–132 | [Cite as](#) Legislation of direct-to-consumer genetic testing in Europe: a fragmented regulatory landscape
- 144.日本における遺伝子診療をめぐる政策と規制システム 岩江荘介

Disease	Gene	References
Gastric cancer	PRKAA1 PLCE1	<p>Shi Y et.al. A genome-wide association study identifies new susceptibility loci for non-cardia gastric cancer at 3q13.31 and 5p13.1. Nat Genet. 2011 Oct 30;43(12):1215-8. doi: 10.1038/ng.978.</p> <p>Abnet CC, A shared susceptibility locus in PLCE1 at 10q23 for gastric adenocarcinoma and esophageal squamous cell carcinoma., Nat Gene</p>
Liver cancer	DEPDC5 MICA KIF1B HLA-DRB1 - HLA-DQA1 GRIK1	<p>Zhang H et.al. Genome-wide association study identifies 1p36.22 as a new susceptibility locus for hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B virus carriers. Nat Genet. 2010 Sep;42(9):755-8. doi: 10.1038/ng.638. Epub 2010 Aug 1.</p> <p>Kumar V et.al. Genome-wide association study identifies a susceptibility locus for HCV-induced hepatocellular carcinoma. Nat Genet. 2011 May;43(5):455-8. doi: 10.1038/ng.809. Epub 2011 Apr 17.</p> <p>Li S et.al. GWAS identifies novel susceptibility loci on 6p21.32 and 21q21.3 for hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B virus carriers. PLoS Genet. 2012;8(7):e1002791. doi: 10.1371/journal.pgen.1002791. Epub 2012 Jul 12.</p> <p>Miki D, Variation in the DEPDC5 locus is associated with progression to hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C virus carriers., Nat Genet</p> <p>Miki D, Variation in the DEPDC5 locus is associated with progression to hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C virus carriers., Nat Genet</p>
Esophageal cancer	ADH1A ALDH2 ADH1B LRFN2-UNC5CL RUNX1 PDE4D PLCE1 SEMA5B CSNK1A1	<p>Wu C et.al. Genome-wide association study identifies three new susceptibility loci for esophageal squamous-cell carcinoma in Chinese populations. Nat Genet. 2011 Jun 5;43(7):679-84. doi: 10.1038/ng.849.</p> <p>Cui R et.al. Functional variants in ADH1B and ALDH2 coupled with alcohol and smoking synergistically enhance esophageal cancer risk. Gastroenterology. 2009 Nov;137(5):1768-75. doi: 10.1053/j.gastro.2009.07.070. Epub 2009 Aug 19.</p>

Nasopharyngeal cancer	MECOM HLA-A – HCG4P4 LINC00327 TNFRSF19 ITGA9	<p>Bei JX et.al. A genome-wide association study of nasopharyngeal carcinoma identifies three new susceptibility loci. Nat Genet. 2010 Jul;42(7):599–603. doi: 10.1038/ng.601. Epub 2010 May 30.</p> <p>Ng CC et.al. A genome-wide association study identifies ITGA9 conferring risk of nasopharyngeal carcinoma. J Hum Genet. 2009 Jul;54(7):392–7. doi: 10.1038/jhg.2009.49. Epub 2009 May 29.</p> <p>Tse KP et.al. Genome-wide association study reveals multiple nasopharyngeal carcinoma-associated loci within the HLA region at chromosome 6p21.3. Am J Hum Genet. 2009 Aug;85(2):194–203. doi: 10.1016/j.ajhg.2009.07.007. Epub 2009 Aug 6.</p>
Pancreatic cancer	RNY1P8 – MARK2P12 TFF2—TFF1 NR5A2 ABO Chromosome13 BACH1 DAB2 PRLHR	<p>Wu C et.al. Genome-wide association study identifies five loci associated with susceptibility to pancreatic cancer in Chinese populations. Nat Genet. 2011 Dec 11;44(1):62–6. doi: 10.1038/ng.1020.</p> <p>Petersen GM et.al. A genome-wide association study identifies pancreatic cancer susceptibility loci on chromosomes 13q22.1, 1q32.1 and 5p15.33. Nat Genet. 2010 Mar;42(3):224–8. doi: 10.1038/ng.522. Epub 2010 Jan 24.</p> <p>Amundadottir L et.al. Genome-wide association study identifies variants in the ABO locus associated with susceptibility to pancreatic cancer. Nat Genet. 2009 Sep;41(9):986–90. doi: 10.1038/ng.429. Epub 2009 Aug 2.</p>
Lung cancer (Squamous cell )	SLC17A8 – NR1H4 Chromosome12	Dong J et.al. Genome-wide association study identifies a novel susceptibility locus at 12q23.1 for lung squamous cell carcinoma in han chinese. PLoS Genet. 2013;9(1):e1003190. doi: 10.1371/journal.pgen.1003190. Epub 2013 Jan 17.
Lung cancer (Adenocarcinoma)	TP63 TERT BTNL BPTE	<p>Shiraishi K et.al. A genome-wide association study identifies two new susceptibility loci for lung adenocarcinoma in the Japanese population. Nat Genet. 2012 Jul 15;44(8):900–3. doi: 10.1038/ng.2353.</p> <p>Miki D et.al. Variation in TP63 is associated with lung adenocarcinoma susceptibility in Japanese and Korean populations. Nat Genet. 2010 Oct;42(10):893–6. doi: 10.1038/ng.667. Epub 2010 Sep 26.</p>



Lung cancer (Non-small cell)	EIF4E2 DSCAM	<p>Ahn MJ et.al. The 18p11.22 locus is associated with never smoker non-small cell lung cancer susceptibility in Korean populations. Hum Genet. 2012 Mar;131(3):365-72. doi: 10.1007/s00439-011-1080-z. Epub 2011 Aug 25.</p> <p>Sato Y et.al. Genome-wide association study on overall survival of advanced non-small cell lung cancer patients treated with carboplatin and paclitaxel. J Thorac Oncol. 2011 Jan;6(1):132-8. doi: 10.1097/JTO.0b013e318200f415.</p> <p>Yoon KA et.al. A genome-wide association study reveals susceptibility variants for non-small cell lung cancer in the Korean population. Hum Mol Genet. 2010 Dec 15;19(24):4948-54. doi: 10.1093/hmg/ddq421. Epub 2010 Sep 28.</p>
Renal cell cancer	ZEB2 SCARB1 EPAS1 SSPN-ITPR2 LOC100505834	<p>Henrion M et.al. Common variation at 2q22.3 (ZEB2) influences the risk of renal cancer. Hum Mol Genet. 2013 Feb 15;22(4):825-31. doi: 10.1093/hmg/dds489. Epub 2012 Nov 25.</p> <p>Purdue MP et.al. Genome-wide association study of renal cell carcinoma identifies two susceptibility loci on 2p21 and 11q13.3. Nat Genet. 2011 Jan;43(1):60-5. doi: 10.1038/ng.723. Epub 2010 Dec 5.</p> <p>Wu X et.al. A genome-wide association study identifies a novel susceptibility locus for renal cell carcinoma on 12p11.23. Hum Mol Genet. 2012 Jan 15;21(2):456-62. doi: 10.1093/hmg/ddr479. Epub 2011 Oct 18.</p>
Thyroid cancer	DIRC3 NRG1 PTCSC3 - MBIP KRT18P13-FOXE1 Chromosome9 Chromosome14	<p>Gudmundsson J et.al. Discovery of common variants associated with low TSH levels and thyroid cancer risk. Nat Genet. 2012 Jan 22;44(3):319-22. doi: 10.1038/ng.1046.</p> <p>Gudmundsson J et.al. Common variants on 9q22.33 and 14q13.3 predispose to thyroid cancer in European populations. Nat Genet. 2009 Apr;41(4):460-4. doi: 10.1038/ng.339. Epub 2009 Feb 6.</p> <p>Kohler A, Genome-wide association study on differentiated thyroid cancer. J Clin Endocrinol Metab</p>
Endometrial cancer	HNF1B	<p>Painter JN, Fine-mapping of the HNF1B multicancer locus identifies candidate variants that mediate variants that mediate endometrial cancer risk. Hum Mol Genet. 2015 Mar 1;24(5):1478-92. doi: 10.1093/hmg/ddu552. Epub 2014 Nov 6.</p>

Breast cancer	BRCA1.2 CCDC170-ESR1 FITM9P-CCND SIAH2 ERBB4 OX3-LOC643714 LOC643714 FGFR2 ZNF365 PRL26P19-MAP3K1 SRRM1P1-POU5F1B TNP1-RPL7L1P9 FGF10-MRPS30	<p>Easton DF et.al. Genome-wide association study identifies novel breast cancer susceptibility loci. <i>Nature</i>. 2007 Jun 28;447(7148):1087-93.</p> <p>Stacey SN et.al. Common variants on chromosomes 2q35 and 16q12 confer susceptibility to estrogen receptor-positive breast cancer. <i>Nat Genet</i>. 2007 Jul;39(7):865-9. Epub 2007 May 27.</p> <p>Zheng W et.al. Genome-wide association study identifies a new breast cancer susceptibility locus at 6q25.1. <i>Nat Genet</i>. 2009 Mar;41(3):324-8. doi: 10.1038/ng.318. Epub 2009 Feb 15.</p> <p>Turnbull C et.al. Genome-wide association study identifies five new breast cancer susceptibility loci. <i>Nat Genet</i>. 2010 Jun;42(6):504-7. doi: 10.1038/ng.586. Epub 2010 May 9.</p> <p>Long J et.al. Identification of a functional genetic variant at 16q12.1 for breast cancer risk: results from the Asia Breast Cancer Consortium. <i>PLoS Genet</i>. 2010 Jun 24;6(6):e1001002. doi: 10.1371/journal.pgen.1001002.</p> <p>Fletcher O et.al. Novel breast cancer susceptibility locus at 9q31.2: results of a genome-wide association study. <i>J Natl Cancer Inst</i>. 2011 Mar 2;103(5):425-35. doi: 10.1093/jnci/djq563. Epub 2011 Jan 24.</p> <p>Long J et.al. Genome-wide association study in east Asians identifies novel susceptibility loci for breast cancer. <i>PLoS Genet</i>. 2012;8(2):e1002532. doi: 10.1371/journal.pgen.1002532. Epub 2012 Feb 23.</p> <p>Kim HC et.al. A genome-wide association study identifies a breast cancer risk variant in ERBB4 at 2q34: results from the Seoul Breast Cancer Study. <i>Breast Cancer Res</i>. 2012 Mar 27;14(2):R56.</p> <p>Elgazzar S et.al. A genome-wide association study identifies a genetic variant in the SIAH2 locus associated with hormonal receptor-positive breast cancer in Japanese. <i>J Hum Genet</i>. 2012 Dec;57(12)</p> <p>Low SK, Genome-wide association study of breast cancer in the Japanese population. <i>PLoS One</i></p>
Ovarian cancer	HOXD-AS1 BNC2 - RPL31P42 HOXD	<p>Goode EL et.al. A genome-wide association study identifies susceptibility loci for ovarian cancer at 2q31 and 8q24. <i>Nat Genet</i>. 2010 Oct;42(10):874-9. doi: 10.1038/ng.668. Epub 2010 Sep 19.</p> <p>Song H et.al. A genome-wide association study identifies a new ovarian cancer susceptibility locus on 9p22.2. <i>Nat Genet</i>. 2009 Sep;41(9):996-1000. doi: 10</p> <p>Pharoah PD, GWAS meta-analysis and replication identifies three new susceptibility loci for ovarian cancer. <i>Nat Genet</i></p>

Bladder cancer	CYP1A2 TACC3 PSCA SLC14A1 CBX6-APOBEC3A POU5F1B-MYC POU5F1B – MYC	<p>Rothman N et.al. A multi-stage genome-wide association study of bladder cancer identifies multiple susceptibility loci. Nat Genet. 2010 Nov;42(11):978–84. doi: 10.1038/ng.687. Epub 2010 Oct 24.</p> <p>Rafnar T et.al. European genome-wide association study identifies SLC14A1 as a new urinary bladder cancer susceptibility gene. Hum Mol Genet. 2011 Nov 1;20(21):4268–81. doi: 10.1093/hmg/ddr303. Epub 2011 Jul 12.</p> <p>Kiemeny LA et. al. Sequence variant on 8q24 confers susceptibility to urinary bladder cancer. Nat Genet. 2008 Nov;40(11):1307–12. doi: 10.1038/ng.229. Epub 2008 Sep 14.</p> <p>Matsuda K, Genome-wide association study identified SNP on 15q24 associated with bladder cancer risk in Japanese population. , Hum Mol Genet</p>
Testicular cancer	DMRT1	<p>Kratz CP, Variants in or near KITLG, BAK1, DMRT1, and TERT-CLPTM1L predispose to familial testicular germ cell tumor. J Med Genet. 2011 Jul;48(7):473–6. doi: 10.1136/jmedgenet-2011-100001. Epub 2011 May 26.</p>
Colon cancer	SLC22A3 MIR3925 – LAP3P2 SMAD7 CDKN1A FADS2 GPR143 – HMG1P33 LOC100996485 VT11A POLD3 SRRM1P1 – POU5F1B CHCHD3P1 – HSP90AB7P TGFB1	<p>Zanke BW et.al. Genome-wide association scan identifies a colorectal cancer susceptibility locus on chromosome 8q24. Nat Genet. 2007 Aug;39(8):989–94. Epub 2007 Jul 8.</p> <p>Jia WH et.al. Genome-wide association analyses in East Asians identify new susceptibility loci for colorectal cancer. Nat Genet. 2013 Feb;45(2):191–6. doi: 10.1038/ng.2505. Epub 2012 Dec 23.</p> <p>Tomlinson IP et.al. A genome-wide association study identifies colorectal cancer susceptibility loci on chromosomes 10p14 and 8q23.3. Nat Genet. 2008 May;40(5):623–30. doi: 10.1038/ng.111. Epub 2008 Mar 30.</p> <p>Dunlop MG et.al. Common variation near CDKN1A, POLD3 and SHROOM2 influences colorectal cancer risk. Nat Genet. 2012 May 27;44(7):770–6. doi: 10.1038/ng.2293. Gastroenterology. 2012 Dec; 143(6):1684–5. Epub 2012 Oct 13.</p> <p>Tenesa A et.al. Genome-wide association scan identifies a colorectal cancer susceptibility locus on 11q23 and replicates risk loci at 8q24 and 18q21. Nat Genet. 2008 May;40(5):631–7. doi: 10.1038/ng.133. Epub 2008 Mar 30.</p> <p>Cui R et.al. Common variant in 6q26–q27 is associated with distal colon cancer in an Asian population. Gut. 2011 Jun;60(6):799–805. doi: 10.1136/gut.2010.215947. Epub 2011 Jan 17.</p>

145.

146.

Disease	Gene (risk1. 2. 3)	References
Alcoholism	ALDH2 ADH1A	Kamatani Y et.al. Genome-wide association study of hematological and biochemical traits in a Japanese population. Nat Genet. 2010 Mar;42(3):210-5. doi: 10.1038/ng.531. Epub 2010 Feb 7.  Park BL, Extended genetic effects of ADH cluster genes on the risk of alcohol dependence: from GWAS to replication. Hum Genet
migraine	PRDM16 TRPM8 LRP1 MTDH TSPAN2 C7orf10	Chasman DI et.al. Genome-wide association study reveals three susceptibility loci for common migraine in the general population. Nat Ge  Anttila V, Genome-wide meta-analysis identifies new susceptibility loci for migraine. Nat Genet  Anttila V, Genome-wide association study of migraine implicates a common susceptibility variant on 8q22.1. Nat Genet
obesity	UCP1 ARDB2 ARDB3	Sakane N et.al. Beta2-adrenoceptor gene polymorphism and obesity. Lancet. 1999 Jun 5;353(9168):1976.  Yoshida T et.al. Mutation of beta 3-adrenergic-receptor gene and response to treatment of obesity. Lancet. 1995 Nov 25;346(8987):1433-4.  吉田俊秀 et.al. $\beta 3$ アドレナリン受容体/UCP ファミリーの肥満・糖尿病における役割。医学のあゆみ vol. 188 No. 5
Type2 diabetes	MAEA CDKAL1 MGC21675 PPARG IGF2BP2 SORBS1 RASGRP1 HMG2A CDC123 KCNJ11 KCNQ1 TCF7L2 GRK5 MIR129-LEP PEPD PSMD6	Takeuchi F et.al. Confirmation of multiple risk Loci and genetic impacts by a genome-wide association study of type 2 diabetes in the Japanese population. Diabetes. 2009 Jul;58(7):1690-9. doi: 10.2337/db08-1494. Epub 2009 Apr 28.  Cho YS et.al. Meta-analysis of genome-wide association studies identifies eight new loci for type 2 diabetes in east Asians. Nat Genet. 2011 Dec 11;44(1):67-72. doi: 10.1038/ng.1019.  Franks PW et.al. Replication of the association between variants in WFS1 and risk of type 2 diabetes in European populations. Diabetologia. 2008 Mar;51(3):458-63. Epub 2007 Nov 27.  Omori S et.al. Association of CDKAL1, IGF2BP2, CDKN2A/B, HHEX, SLC30A8, and KCNJ11 with susceptibility to type 2 diabetes in a Japanese population. Diabetes. 2008 Mar;57(3):791-5. Epub 2007 Dec 27.  Postprandial blood glucose predicts cardiovascular events and all-cause mortality in type 2 diabetes in a 14-year follow-up: lessons from the San Luigi Gonzaga Diabetes Study.  GUIDELINE FOR MANAGEMENT OF POSTMEAL GLUCOSE IN DIABETES 2011

Asthma	Chromosome4 CHI3L1 Chromosome5 Chromosome6	Hirota T et.al. Genome-wide association study identifies three new susceptibility loci for adult asthma in the Japanese population. Nat Genet. 2011 Jul 31;43(9):893-6. doi: 10.1038/ng.887.  Noguchi E et.al. Genome-wide association study identifies HLA-DP as a susceptibility gene for pediatric asthma in Asian populations. PLoS Genet. 201
Stroke	ZFXH3 PITX2 HDAC9	International Stroke Genetics Consortium (ISGC) et.al. Genome-wide association study identifies a variant in HDAC9 associated with large vessel ischemic stroke. Nat Genet. 2012 Feb 5;44(3):328-33. doi: 10.1038/ng.1081.  Ikram MA et.al. Genomewide association studies of stroke. N Engl J Med. 2009 Apr 23;360(17):1718-28. doi: 10.1056/NEJMoa0900094
High blood pressure	MIR1289-2 – C5orf15 UMOD	Guo Y et.al. A genome-wide linkage and association scan reveals novel loci for hypertension and blood pressure traits. PLoS One. 2012;7(2):e31489. doi: 10.1371/jo  Padmanabhan S,Genome-wide association study of blood pressure extremes identifies variant near UMOD associated with hypertension.,PLoS Genet
Osteoporosis	ALDH7A1 VDR BGLAP	Tokita A et.al. Vitamin D receptor alleles, bone mineral density and turnover in premenopausal Japanese women. J Bone Miner Res. 1996 Jul;11(7):1003-9.  Dohi Y et.al. A novel polymorphism in the promoter region for the human osteocalcin gene: the possibility of a correlation with bone mine  Guo Y,Genome-wide association study identifies ALDH7A1 as a novel susceptibility gene for osteoporosis.,PLoS Genet
Rheumatoid arthritis	HLA PADI4 CCR6	Suzuki A et.al. Functional haplotypes of PADI4, encoding citrullinating enzyme peptidylarginine deiminase 4, are associated with rheumatoid arthritis. Nat Genet. 2003 Aug;34(4):395-402. Wellcome Trust Case Control Consortium et.al. Genome-wide association study of 14,000 cases of seven common diseases and 3,000  Kochi Y,A regulatory variant in CCR6 is associated with rheumatoid arthritis susceptibility.,Nat Genet  Okada Y,Meta-analysis identifies nine new loci associated with rheumatoid arthritis in the Japanese population.,Nat Genet

Glaucoma	CDKN2B-AS1 TMC01 PLEKHA7 RPS15AP4 – SIX1	<p>Cornelis MC et.al. Coffee, CYP1A2 genotype, and risk of myocardial infarction. JAMA. 2006 Mar 8;295(10):1135-41.</p> <p>Osman W et.al. A genome-wide association study in the Japanese population confirms 9p21 and 14q23 as susceptibility loci for primary open angle glaucoma. Hum Mol Genet. 2012 Jun 15;21(12):2836-42. doi: 10.1093/hmg/dds103. Epub 2012 Mar 13.</p> <p>Wiggs JL et.al. Common variants at 9p21 and 8q22 are associated with increased susceptibility to optic nerve degeneration in glaucoma. PLoS Genet. 2012;8(4):e1002654. doi: 10.1371/journal.pgen.1002654. Epub 2012 Apr 26.</p> <p>Burdon KP et.al. Genome-wide association study identifies susceptibility loci for open angle glaucoma at TMC01 and CDKN2B-AS1. Nat Genet. 2011 Jun;43(6):574-8. doi: 10.1038/ng.824. Epub 2011 May 1.</p> <p>Takamoto M et.al. Common variants on chromosome 9p21 are associated with normal tension glaucoma. PLoS One. 2012;7(7):e40</p>
Atopic dermatitis	ZNF365 GPSM3 OR10A3 – NLRP10 SPINK5	Hirota T et.al. Genome-wide association study identifies eight new susceptibility loci for atopic dermatitis in the Japanese population. Nat Genet. 2012 Nov;44(11):1222-6. doi: 10.1038/ng.2438. Epub 2012 Oct 7
Ureteral stones	RGS14-SLC34A1-PFN3-F12 INMT-FAM188B-AQP1 UMOD	<p>Gudbjartsson DF et.al. Association of variants at UMOD with chronic kidney disease and kidney stones-role of age and comorbid dis</p> <p>Urabe Y, A genome-wide association study of nephrolithiasis in the Japanese population identifies novel susceptible Loci at 5q35.3, 7p14.3, and 13q14.1., PLoS Genet</p>
Alzheimer' s disease	APOE SORL1	Miyashita A, SORL1 is genetically associated with late-onset Alzheimer's disease in Japanese, Koreans and Caucasians., PLoS One
Dilated cardiomyopathy	BAG3	<p>Villard E et.al. A genome-wide association study identifies two loci associated with heart failure due to dilated cardiomyopathy. Eur Heart</p> <p>Villard E, A genome-wide association study identifies two loci associated with heart failure due to dilated cardiomyopathy., Eur Heart J</p>
Parkinson' s disease	PARK16 LRRK2 SNCA	Satake W, Genome-wide association study identifies common variants at four loci as genetic risk factors for Parkinson's disease., Nat Genet

NASH	PNPLA3 PZP – A2MP DDX60L – BTF3L4P4 ZP4 – MTND2P27	<p>Kawaguchi T et. al. Genetic polymorphisms of the human PNPLA3 gene are strongly associated with severity of non-alcoholic fatty liver disease in Japanese. PLoS One. 2012;7(6):e38322. doi: 10.1371/journal.pone.0038322. Epub 2012 Jun 14.</p> <p>Chalasani N et. al. Genome-wide association study identifies variants associated with histologic features of nonalcoholic Fatty liver disease. Gastroenterology. 2010 Nov;139(5):1567–76, 1576.e1–6. doi: 10.105</p> <p>Kitamoto T, Genome-wide scan revealed that polymorphisms in the PNPLA3, SAMM50, and PARVB genes are associated with development and progression of nonalcoholic fatty liver disease in Japan., Hum Genet</p>
------	---	--

# 謝辞

博士課程入学から3年間にわたり、多くのご支援とご指導を賜りました、指導教員である東京女子医科大学 有賀 淳 教授に心より感謝を申し上げたいと思います。先生にご指導いただきましたことが私にとって、今後の研究や生活において大きな糧になることと思います。最後まで優しく、厳しくご指導いただきました。本当にありがとうございました。

本学位論文をまとめるにあたり、査読をしていただいた 早稲田大学特命教授 笠貫 宏 教授、早稲田大学教授 武岡 真司 教授 には大変貴重なご助言をいただきましたこと、また大変興味深い議論をさせていただきましたことに深謝いたします。

博士課程に在学中の研究生活全般にわたり、ご指導と、ご協力くださった、軽部 裕代 先生、松橋 祐輝 先生に心より感謝いたします。

第7期同級生の植村 展夫さん、大竹 正規さん、神尾 直さん、宿澤 孝太さん、中島 亮さん、野村 健一さん、松浦 由佳さんの存在はこの3年間の学生生活にはなくてはならないものでした。心の支えと大きな励みとなりました。どうもありがとうございました。

最後に、本博士課程在学中の研究生活を心身ともに支えてくれた家族に感謝します。

2019 年 1 月 28 日

東京女子医科大学大学院・早稲田大学大学共同先端生命医科学専攻

杉浦 真理子



## 研究業績

種 類 別	題名、発表・発行掲載誌名、発表・発行年月、連名者(申請者含む)
○論文	DTCGT(Direct-to-Consumer Genetic Testing)in Japan: Current Situation and Problems. Regulatory Science of Medical Products. Vol.8no.2,83-94 May2018. Mariko SUGIURA, Atsushi ARUGA.
その他 (口演)	日欧米における遺伝子検査の現状と課題. 日本生体医工学会専門別研究会 第13回医療機器に関するレギュラトリーサイエンス研究会. 2017年2月18日. 杉浦真理子, 有賀淳
その他 (口演)	日欧米におけるDTCGTの現状と課題. 第7回レギュラトリーサイエンス学会学術大会. 2017年9月9日. 杉浦真理子, 有賀淳
その他 (口演)	日米欧における遺伝子検査の現状と課題に関する研究. 日本生体医工学会専門別研究会 第16回医療機器に関するレギュラトリーサイエンス研究会. 2018年8月26日. 杉浦真理子, 有賀淳

(主査)

早稲田大学客員教授、東京女子医科大学教授 有賀 淳

博士（医学）（東京女子医科大学） 2019 年 2 月 4 日

有賀 淳

早稲田大学特命教授

笠貫 宏

医学博士（東京女子医科大学） 2019 年 2 月 4 日

笠貫 宏

早稲田大学教授

武岡 真司

工学博士（早稲田大学） 2019 年 2 月 4 日

武岡 真司